

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°
2

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Albert JACQUET

Né à SAINT-GENOU (Indre) le 13 Juin 1896.

LA MÉNINGOCOCCÉMIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA FORME PSEUDO-PALUSTRE

Président : M. Ch. ACHARD, professeur.

1922

IMP. BERNARD FRÈRES

ÉDITEURS

37, Rue des Trois-Bornes

PARIS

UNIVERSITY OF TORONTO



THE

1929

LE DOCTEUR

UNIVERSITY OF TORONTO

1929

UNIVERSITY OF TORONTO

2

LA MENINGOCOCCÉMIE

9

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Albert JACQUET

Né à SAINT-GENOU (Indre) le 13 Juin 1896.

LA MÉNINGOCOCCÉMIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA FORME PSEUDO-PALUSTRE

Président : M. Ch. ACHARD, professeur.

1922

IMP. BERNARD FRÈRES

ÉDITEURS

37, Rue des Trois-Bornes

PARIS



THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BESANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ.
Pathologie médicale.	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses.	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophthalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	REITTERER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERY	SCHWARTZ
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFENEAU
CHIRAY	LABBE (HENRI.)	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRÉ	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

A MA FEMME

A MES PARENTS

*Bien faible témoignage de ma
profonde et affectueuse recon-
naissance.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
Professeur de Clinique médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire
le très grand honneur d'accepter
la présidence de ce modeste
travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND
Médecin de la M. M. S. de Maison-Dubois
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui fut pour moi le Maître
bienveillant et indulgent dont
l'enseignement et les conseils
me furent si profitables. Témoi-
gnage de ma profonde et respec-
tueuse gratitude.*

A MES MAÎTRES
dans les Hôpitaux de Tours, Bordeaux, Paris

INTRODUCTION

Bien que ne pouvant baser leurs interprétations sur les précisions que donnent actuellement les travaux de laboratoire, les anciens auteurs, dès l'origine de la méningite cérébro-spinale, s'étaient trouvés presque unanimes à la ranger parmi les maladies infectieuses d'ordre général, parmi les pyrexies.

Cependant, à considérer le développement de son évolution, son mode d'extension selon un type demeuré toujours identique dans toutes les régions et à toutes les époques ; à considérer en outre que c'était une maladie transmissible, cliniquement semblable à elle-même dans toutes les conditions où elle avait régné, et se transmettant toujours sous forme de « méningite », beaucoup d'observateurs se déclarèrent bientôt partisans convaincus de sa spécificité.

Il restait à découvrir sa cause. Weichselbaum devait en 1887, la trouver dans le Diplocoque qui porte son nom, et que des recherches ultérieures consacraient définitivement comme le germe pathogène, spécifique dans l'étiologie de cette maladie.

La ponction lombaire, l'examen microscopique montrèrent la présence presque absolument constante de ce germe dans le liquide céphalo-rachidien, et ces constatations, jointes aux considérations précédemment énoncées, firent que, pendant longtemps la méningite cérébro-spinale fut considérée comme constituant à elle seule une entité morbide parfaitement définie.

Cependant, les bactériologistes parvenaient plus tard à démontrer la présence du méningocoque dans certains vis-

cères, montrant ainsi avec la plus grande évidence, le passage dans la circulation — où l'hémoculture arrivait à le déceler — d'un germe qu'on avait cru tout d'abord localisé aux méninges.

Les cliniciens, d'autre part, observaient à côté des méningites méningococciques primitives, les localisations les plus diverses du germe au niveau des séreuses, des viscères, des organes des sens : MONZIOLS et LOISELEUR, signalaient ses manifestations au niveau de l'appareil respiratoire où il déterminait une pleurésie ou un hémothorax (RIST et PARIS) BOVAIRD observait des signes d'ictère grave qui lui étaient imputables RIST et PARIS constataient des symptômes de néphrite aiguë déterminés par lui. Parfois, cette même maladie prenait l'aspect d'un rhumatisme infectieux avec manifestations articulaires pouvant aller de l'arthralgie à l'arthrite suppurée. Dans d'autres cas, NETTER la signalait évoluant sous le masque d'un purpura infectieux. Schottmüller la voyait toucher le cœur avec prédilection et se dissimuler sous la forme d'une endocardite végétante.

A côté d'ailleurs de ces formes dans lesquelles la localisation paraissait manifeste, il en était d'autres, où l'infection méningococcique évoluait comme une septicémie pure, ne se traduisant que par des phénomènes généraux avec atteinte extrêmement légère et même sans atteinte des méninges. Il en était dans lesquelles l'abdomen se météorisait, la température élevée se maintenait en plateau, les selles prenaient la teinte ocre des selles de typhoïdiques tandis que l'on observait de la diarrhée, des taches rosées, une rate grosse et sensible, tous signes qui justifiaient la dénomination de « Typhose méningococcique » que lui appliquaient PISSARVY, RICHET et PIGNOT. Enfin, parfois l'infection du sang par le Diplocoque de Weichselbaum était essentiellement caractérisée par des accès intermittents dont les trois stades de frisson, de chaleur et de sueurs, survenant après un ou deux jours d'apyrexie, évoquaient à l'esprit les accès paludéens...

Il semblait donc que le terme de « méningite cérébro-spinale » était désormais trop étroit pour englober toutes ces manifestations si diverses ; et peu à peu, la notion d'entité morbide longtemps désignée sous son nom, disparut. Il en fut de la méningite, ce qu'il en avait été de la pneumonie, qui, après avoir résumé, dans la manifestation pulmonaire qu'elle incarnait, toute l'infection pneumococcique, a dû rentrer dans le cadre de la pneumococcie, dont elle reste, néanmoins, l'expression la plus habituelle. Comme elle, la méningite cérébro-spinale doit cesser d'éveiller en l'esprit autre chose que ce à quoi elle correspond réellement, c'est-à-dire : « la manifestation la plus fréquente d'une infection générale due à un germe pathogène spécifique qui peut frapper les organes les plus divers et revêtir les masques les plus variés, infection à laquelle on a donné le nom de Méningococcémie. »

AVANT PROPOS

Nous avons signalé rapidement dans l'introduction les nombreuses et diverses manifestations que pouvait affecter la méningococcémie. Il n'est pas dans notre intention d'étudier toute cette infection dont le cadre, désormais si vaste, dépasserait de beaucoup les humbles prétentions de ce modeste travail. Mais il nous fut donné récemment d'observer et de suivre, dans le service de M. le Docteur Louis RAMOND, médecin de la M. M. S. de Maison Dubois, une des formes de cette affection, caractérisée par des accès fébriles intermittents, des éruptions, des arthralgies et que ses points de ressemblance avec le paludisme ont fait qualifier de « forme pseudo-palustre », M. le Docteur GANDY, Médecin de l'Hôpital Lariboisière, voulut bien nous communiquer le résumé d'une observation inédite sur le même sujet et qui doit faire, sous peu, l'objet d'une publication. M. le Docteur LEMIERRE, Médecin de l'Hôpital Andral, ayant eu également l'occasion d'observer dans son service un cas de la forme qui nous intéresse, voulut bien mettre son observation à notre disposition.

Aidé des encouragements et des précieux conseils qu'a bien voulu nous donner notre Maître, nous avons cru faire œuvre utile en apportant ces trois observations inédites comme contribution à l'étude de ce type relativement peu connu, et il nous a semblé intéressant d'essayer de réunir les constatations des divers auteurs et d'en extraire les principes nécessaires tant pour le diagnostic que pour le traitement de cette *Méningococcémie à forme pseudo-palustre*.

Nous prions M. le Docteur Louis RAMOND dont les enseignements et les conseils amicaux nous ont été si profitables

toujours de vouloir bien trouver ici l'expression de notre respectueuse et profonde gratitude. Nous prions également M. le Docteur GANDY et M. le Docteur LEMIERRE de croire à notre respectueuse reconnaissance pour l'aimable bienveillance qu'ils nous ont témoignée en nous confiant leurs observations.

Nous exposerons tout d'abord en détail les trois observations inédites qu'il nous fut possible de recueillir sur cette maladie, en relatant la marche de l'affection, les signes cliniques observés, les recherches bactériologiques pratiquées, ainsi que le traitement qui fut institué. Ne pouvant rapporter dans leur entier tous les cas de cette forme de septicémie publiés jusqu'à ce jour, nous esquisserons, dans un chapitre d'Histoire les grands traits des principaux. Abandonnant l'étude exclusive de nos cas particuliers, nous nous élèverons à celle de la forme pseudo-palustre en général, telle qu'elle ressort des enseignements des divers auteurs. Après un court aperçu étiologique et bactériologique, nous verrons quels sont les éléments nécessaires, et les épreuves de laboratoire indispensable à l'établissement de son diagnostic. Nous envisagerons ensuite son évolution que nous verrons obéir à des modes différents ; et nous discuterons enfin de la façon dont il importe de traiter cette infection pour procurer au sujet infecté une guérison absolue.

OBSERVATION I

M. P..... Joseph, 28 ans, comptable entre à la M.M.S. de Maison Dubois, le 5 septembre 1922 avec le diagnostic de méningococcémie avec méningocoque, identifié au type B.

C'est le 22 juillet vers 21 h. 30 que, brusquement il se sent pris de petits frissons qui se répètent durant une demi-heure environ. En même temps, il éprouve de la courbature et les bras et les jambes surtout sont douloureux. Peu après, les frissons font place à une poussée de chaleur intense ; il se croit févreux, mais n'ayant pas de thermomètre à sa disposition, il ne peut prendre sa température. Le malade insiste sur le fait que le début ne fut pas précédé de prodromes tels que sensation de malaise général, céphalée, lassitude. Avant les premiers frissons il vaquait à ses occupations, comme d'habitude et ne se fatiguait pas davantage.

Pensant à un accès de fièvre banal, il garde le lit, prend des boissons chaudes, se fait transpirer. Le lendemain, cependant, il remarque sur ses mains et ses avants-bras la présence de petits éléments érythémateux, non douloureux ni prurigineux.

Le 24 juillet, deux jours après le début, ayant repris son travail, bien que se sentant fatigué, M. P..... consulte un médecin dans la maison qui l'emploie. Celui-ci lui ordonne une purgation.

Le 25 juillet, il reste chez lui, ressent encore des frissons dans la soirée et sa température monte à 38°5

Le 26 juillet, aucune amélioration n'étant survenue dans son état, il appelle un second médecin qui croit à une infec-

tion d'origine intestinale, prescrit du collargol et la diète lactée.

Le 27 juillet, une légère amélioration permet au malade de se lever, mais il reste chez lui. Le soir, la température n'est pas prise, mais il éprouve encore des frissons répétés, suivis d'une poussée de chaleur d'assez longue durée.

Le 2 août, de nouveaux symptômes étant apparus qui l'inquiètent, il va consulter son médecin chez lui. Celui-ci étant en vacances, c'est son remplaçant qui le reçoit, l'examine et trouve alors des plaques d'erythème rouges, cuisantes, de formes et de dimensions variables, à côté desquelles, de loin en loin, il constate des nodosités ovalaires, allongées, douloureuses à la pression. Les éléments sont exclusivement localisés à la face dorsale des mains et des avant-bras, et à la face antérieure des jambes. Cependant, les plaques d'erythème sont mobiles, et au bout de 24 à 48 heures, affectent des sièges différents de leur localisation première; bien que demeurant exclusivement cantonnées aux faces d'extension des membres. De plus, M. P..... se plaint davantage de courbature. Presque tous les soirs, maintenant, il ressent ces petits frissons accompagnés de sensation de froid, mais sans claquement de dents. Après une demi-heure ou une heure, ils font place à une poussée de température qui dure de 3 à 4 heures, mais ne se termine pas par des sueurs abondantes. Le médecin institue le régime végétarien et recommande des lavages d'intestin.

Cependant, durant tout le mois d'août, le thermomètre accuse régulièrement le matin, 37° et le soir 39°. Les accès sont donc quotidiens, toujours caractérisés par ces mêmes frissons, cette même sensation de chaleur consécutive et sans sueurs à la défervescence. Après la crise le malade se sent encore de la courbature qui disparaît le matin, après qu'il a dormi. En s'éveillant, il se trouve mieux, ne souffre pas, et aurait mangé avec appétit, s'il ne s'était retenu, en raison du régime auquel il est soumis. Le repos au lit et le traitement n'amènent aucun résultat. Les plaques érythémateuses

continuent à apparaître, puis à disparaître, laissant quelquefois derrière elles des traces rosées, plus lentes à s'effacer. L'état général se maintient cependant assez bon, malgré un certain affaiblissement. La température a tendance à monter le soir à plus de 39°.

Le 14 août, à la suite d'ingestion de quinine, une légère amélioration se produit de courte durée, d'ailleurs, puisque le 17 août, les troubles réapparaissent.

Le 21 août, un autre médecin est appelé, qui pense d'abord au paludisme et fait pratiquer un examen de sang. La recherche de l'hématozoaire est négative. Le lendemain, il est fait une hémoculture qui décèle la présence d'un méningocoque. L'agglutination l'identifie au type B. Ce même jour, le médecin, au dire du malade aurait trouvé un léger kernig ? C'est alors qu'il lui conseille d'entrer à la M.M.S. de Maison Dubois.

A l'entrée, le 5 septembre, nous voyons M. P.... en dehors d'un accès. C'est un homme jeune, au teint mat, légèrement amaigri, qui s'est fort bien observé durant la période de sa maladie qui a précédé son entrée, qui répond parfaitement à toutes les questions et qui nous fait lui-même le récit de ce qu'il a éprouvé, tel que nous venons de le rapporter. Sa température est ce matin à 37°. Son pouls bat à 80 ; il est régulier mais faible. L'oscillomètre de Pachon met d'ailleurs en évidence une tension artérielle de 11 maxima, 6 1/2 minima, avec un indice oscillométrique de 1 1/2.

Les urines sont normales en volume et comme aspect. Elles ne contiennent ni sucre ni albumine.

Il se plaint surtout de la courbature qu'engendrent les accès fébriles, et, maintenant, de douleurs articulaires dont elles s'accompagnent, douleurs qui siègent tantôt au genou, tantôt au cou de pied, tantôt au poignet ou au coude. Il n'éprouve ni céphalée, ni rachialgie, ni myalgie. Les articulations dont il souffre ne sont pas modifiées en apparence. Sur la face interne de la jambe droite, on découvre une plaque rouge en voie de régression.

Aucune raideur de la nuque, aucune raideur du tronc, ni des membres inférieurs ne peut être mise en évidence par les procédés habituels. Les signes de Kernig et de Brudzinski sont absents, de même que le signe de Guillain. Il n'y a pas d'hyperesthésie cutanée ; pas non plus de troubles de la réflexivité oculaire ou tendineuse.

L'appareil digestif ne présente non plus rien de bien spécial, sauf une sensation de sécheresse de la gorge qui ne se traduit par aucun signe objectif à l'examen. La langue est humide, légèrement saburrale. Il n'y a pas de vomissements, mais une constipation, peu intense d'ailleurs. Le foie n'est pas augmenté de volume. La rate, non perceptible est percutable sur 3 travers de doigts.

Aux plis de l'aîne et dans les aisselles, on trouve des ganglions volumineux. Interrogé à leur sujet, le malade dit que leur origine remonte à une vingtaine d'années. Ils ne sont d'ailleurs nullement douloureux, mais certains ont le volume d'une noix.

Le lendemain matin, 6 septembre, M. P..... présenta un accès que nous avons pu observer. Nous le rapportons en détail, car ceux qui se présenteront par la suite sont calqués sur lui. Au début, le malade ne se plaignit que de céphalée modérée, mais il souffrit par contre de douleurs articulaires assez intenses, douleurs surtout violentes aux genoux et aux cous-de-pied, ne s'accompagnant pas de tuméfaction des articulations douloureuses et sans douleurs profondes dans la continuité des os. Il éprouva bientôt des frissons qui se prolongèrent pendant trois-quart d'heure environ, puis la fièvre fit son apparition, se traduisant au thermomètre par 39° de température, et s'accompagnant de chaleur de la peau, de rougeur du visage. Les yeux étaient humides et brillants, le pouls, régulier et bien frappé, battait 120 fois à la minute ; le malade était abattu et prostré. Cet état dura deux heures environ, puis disparut aussi rapidement qu'il était survenu. En même temps, les douleurs articulaires persistaient, et il apparaissait une éruption d'éléments rouge rosé, arrondis,

ayant les dimensions d'une pièce de 50 centimes et le siège déjà indiqué : face postérieure de l'avant-bras, dos de la main et face antérieure des jambes. Par place quelques éléments nouveaux, légèrement indurés, presque indolores.

M. P..... étant entré avec le diagnostic de méningococcémie B, diagnostic établi après examen pratiqué en ville, il lui fut fait ce même jour, 6 septembre, 20 (cc.) de sérum spécifique sous-cutané. Deux jours après, le 8, la même dose lui fut renouvelée. Le 10, on lui fit une injection sous-cutanée de 20 cm³, et une intra-musculaire de 40 cm³. Puis, le 12, le 14, le 16, le 18, la même quantité fut renouvelée, toujours par les mêmes voies. Le 19 et le 20, on tenta la « Septicémie ».

Pendant ce temps, les accès continuaient à apparaître, avec assez d'irrégularité, mais cependant, avec une prédilection marquée pour le soir. Après celui du 6 qui eut lieu le matin, on pouvait noter des accès vespéraux les 7, 8, 10, 12, puis 17, 18 et 20 septembre, ce dernier accès ayant atteint 41°. C'est alors qu'on tenta un abcès de fixation.

Le lendemain, 22 septembre, à neuf heures, le malade accusait une céphalée intense ayant débuté brusquement, un signe de Kernig très net, de la raideur de la nuque et une contracture généralisée. A midi, on pratiquait une ponction lombaire qui donnait issue à un liquide louche, hypertendu. On lui faisait suivre d'une injection de 20 cm³ de sérum dont on injectait la même dose dans les muscles. A l'examen du liquide céphalo-rachidien on découvrait une polynucléose considérable, mais il n'y avait pas de méningocoques visibles à l'examen direct. Après centrifugation, le liquide futensemencé sur gelose-ascite. A 4 heures et demie, on fit une nouvelle injection intrarachidienne de sérum de 20 cm³ et une nouvelle injection intra-musculaire de la même dose. A 7 heures, on notait du délire, des vomissements verdâtres, une raideur généralisée, de la douleur à la pression des globes oculaires, un pouls à 140, bien frappé.

Le 23 septembre, à 9 heures, l'état ne s'était pas sensi-

blement modifié, mais le délire était cependant moins accentué, la céphalée était moins intense, le pouls, bien frappé, battait à 100.

Une nouvelle ponction lombaire donnait issue à un liquide encore louche, avec polynucléose abondante. On la faisait suivre d'une injection intrarachidienne de 30 cm³ de sérum.

Le 24 septembre, on constate une amélioration appréciable : la céphalée est moins vive, il n'y a plus de délire. Mais la raideur est encore généralisée ; les vomissements se reproduisent ; la constipation persiste. Le pouls bat à 120.

Nouvelle injection intrarachidienne de 40 cm³ de sérum. Liquide céphalo-rachidien plus clair.

Le 26 septembre, une amélioration plus nette se dessine : il n'y a plus de vomissement ; la céphalée a disparu. La raideur est moindre ; la constipation a cédé et les selles sont d'apparence normale. L'abcès de fixation, pratiqué le 21, a évolué et s'est collecté.

Le 27 septembre, on l'incise ; il donne issue à une grande quantité de pus. La température tombe alors à 37° pour ne plus faire aucune ascension nouvelle. Deux nouvelles injections de sérum sont cependant pratiquées, le 30 septembre de 10 cm³, et le 5 octobre de 5 cm³. Le malade sort guéri le 15 octobre.

Examens de Laboratoire

1° Examens du sang pratiqués au Laboratoire du Docteur H. Chêne.

a) Recherche de l'Hématozoaire du Paludisme. — Coloration par la méthode de Tribondeau au bi-éosinate, et par la méthode de Sabrazès au bleu de méthylène à 1 pour 500. « L'examen attentif et prolongé des préparations n'a permis de déceler la présence d'aucune espèce de Protozoaire du Paludisme : ni Plasmodium vivax, ni P. malariae, ni P. falciparum.

b) *Hémoculture*. — « Le sang, prélevé aseptiquement par ponction veineuse au pli du coude, a été recueilli dans une solution stérilisée de citrate de soude et ensemencé dans du bouillon ascite glucosé.

Séjour à l'étuve pendant 48 heures à 37° centigrades.

Repiquage des cultures sur gélose-ascite glucosée.

Identification par les méthodes usuelles : coloration par la méthode de Gram, étude macroscopique des colonies, agglutination par les sérums expérimentaux spécifiques. »

Résultat de l'examen : « Présence dans les cultures d'un Diplocoque, ne se colorant pas par la méthode de Gram et agglutinant par le sérum Anti-méningococcique B ». (Méthode de Nicolle).

2° *Examens pratiqués au Laboratoire de M. le Docteur Louis Ramond par M. Desnoyelle.*

8 septembre. Hémoculture sur bouillon additionné de 1/3 d'ascite. Etuve à 37°

10 septembre. A l'examen direct, chaînettes, Gram positif : on repique sur gélose.

11 septembre. On trouve deux sortes de colonies : a) de grosses colonies rondes, blanc crémeux, identifiées au Staphylocoque ; b) de colonies fines, transparentes, surélevées légèrement bleutées, contenant des Diplocoques Gram négatifs.

12 septembre. Réensemencement de ces dernières colonies sur gélose-ascite.

13 septembre. Colonies abondantes, Gram négatifs : Diplocoques-typiques. Essai d'agglutination par la méthode lente dilution au 1/100° des sérums anti A. B. C., placés dans des tubes à hémolyse. On ajoute un ôse de culture bien dissociée, étuve à 37°.

14 septembre. Pas d'agglutination visible. Réensemencement sur gélose-ascite en boîtes de Pétri. Pas de cultures.

22 septembre. Syndrôme méninge : Liquide louche. Po-

lynucloose considérable. Pas de méningocoques visibles à l'examen direct. Ensemencement du culot de centrifugation sur gélose ascite.

Le 23 septembre. Liquide de ponction lombaire présente les mêmes caractères. Culture nettement positive. Ensemencement sur milieux sucrés tournésolés : glucose et maltose virés au rouge.

Le 25 septembre. Liquide de ponction lombaire est re-devenu clair. *Numération globulaire* : sang prélevé au moment d'un paroxysme fébrile :

Hématies : 2.800.000.

Leucocytes : 9.000.

Polynucléaires : en proportion normale.

Grands et petits mononucléaires : en proportion normale.

Points saillants de l'Observation précédente

Septicémie méningococcique avec accès présentant les trois stades caractéristiques du type pseudo-palustre, apparaissant par **intermittence** avec intervalles plutôt irréguliers, mais avec prédominance vespérale.

Eruptions du type papulo-nouveaux.

Arthralgies.

Après 62 jours de septicémie pure, apparition subite d'une méningite cérébro-spinale avec symptômes atténués d'une durée de 4 jours.

Diagnostic contrôlé par Hémoculture positive.

Identification du Méningocoque infectant (faite en ville) au type B.

Agglutination impossible à réaliser à l'Hôpital.

Traitement par sérum spécifique antiméningococcique B. et par sérum polyvalent. Injections par voie générale, d'abord (intra-musculaires et sous-cutanées), puis injections intrarachidiennes adjoindues aux précédentes. Abscès de fixation. Guérison.

OBSERVATION II

(inédite, communiquée par M. le Docteur Lemierre)

Diagnostic. — Méningococcémie à forme de fièvre intermittente. — Eruptions cutanées. — Localisation méningée.
— Méningocoque B. dans le liquide céphalo-rachidien.
— Guérison par sérothérapie.

M. P.... Anatole, 49 ans, charpentier, entre dans le service de M. le Docteur Lemierre, à l'Hôpital Andral, le 24 février 1921, pour douleurs rhumatoïdes dans les jambes et céphalée.

C'est le 3 février qu'il ressentit brusquement, au cours de son travail, une douleur soudaine dans la jambe gauche. En même temps, il avait des frissons qui duraient 3 ou 4 heures, et auxquels succédaient un état fébrile intense. Dans la nuit, il avait une crise de sueurs qui terminait douleurs et fièvre. Le lendemain matin, il remarquait une éruption sur ses jambes. Depuis lors, les accès se répétaient chaque jour avec une prédilection marquée pour le soir, habituellement vers dix heures. Il avait alors un grand accès fébrile avec les trois stades de frisson, chaleur et sueur ; l'éruption persistait après la crise sudorale. Cependant, l'entourage du malade remarquait un certain amaigrissement, bien que l'appétit fût conservé dans l'intervalle des accès.

La veille de son entrée à l'Hôpital, le 23 février, M. P... a été pris brusquement d'une céphalalgie atroce qui l'a déterminé à entrer dans le service.

Le jour de l'examen, il semble qu'il y ait localisation méningée ; les crises de céphalalgies remplacent les douleurs dans les membres.

Tous les reflexes sont normaux, il n'y a

Pas de signe de Babinski.

Pas de troubles de la marche, mais on note de la raideur de la colonne vertébrale, quand on fait asseoir le malade ou quand il se baisse pour ramasser un objet. Il rapporte cette raideur à la constipation qui lui donne de vagues douleurs dans l'anus.

Le signe de Kernig est net, mais peu accusé.

La raideur de la nuque est légère. L'examen de l'appareil digestif révèle un foie débordant les fausses côtes, légèrement hypertrophié. La rate est percutable, mais non perceptible. L'appétit est conservé. Nous avons fait allusion à la constipation qui est opiniâtre.

Sur les membres inférieurs, on note la présence de taches polymorphes, quelques-unes très nettement purpuriques, surélevées, arrondies. Quelques éléments érythémateux, arrondis, dont certains sont centrés par une petite bulle aplatie à contenu sero-hémorragique.

Les urines sont de volumes normal. Elle ne contiennent pas d'albumine. La présence de sucre y fut constatée à un certain moment, mais en quantité non dosable.

Le 25 février, une ponction lombaire donne issue à un liquide très opalescent, contenant de petits flocons, dont l'examen révèle ce qui suit :

Cellule de Nageotte : XXX

Albumine : 0,70

Sucre : 0

Lame : nombreux polynucléaires.

Quelques rares mono-nucléaires.

Le 26 février. Injection intrarachidienne de sérum anti-méningococcique polyvalent : 40 centimètres cubes. Le malade a une crise accompagnée de céphalée moins intense. La température baisse légèrement.

Le 27 février. De nouveaux éléments d'érythème polymorphe font leur apparition. On a pratiqué une deuxième

injection de sérum polyvalent intrarachidien (40 centimètres cubes). L'hémoculture décèle, deux jours après l'ensemencement, la présence de Diplocoques, Gram négatifs, vraisemblablement méningocoques. Mais l'identification, tentée à Pasteur n'a pu encore être faite, les germes en cause n'étant agglutinés ni par le sérum anti-méningococcique A., ni par le sérum anti-B., ni par le sérum anti-C.

Le liquide de ponction lombaire est opalescent mais beaucoup moins trouble que les jours précédents.

Le 28 février. L'identification a été faite à l'Institut Pasteur. Le méningocoque infectant est le méningocoque B. La culture faite le 26 a abondamment poussé.

Injection intrarachidienne de sérum polyvalent 30 centimètres cubes.

Injection sous-cutanée du même sérum : 40 centimètres cubes.

Le 1^{er} mars. Le liquide de ponction lombaire est moins opalescent. L'ensemencement du culot donne encore lieu à une nouvelle culture.

Injection intrarachidienne de sérum anti-méningococcique B : 20 centimètres cubes.

Injection sous-cutanée de même sérum : 20 centimètres cubes. La température est tombée à 36° 6.

Le 2 mars. On constate un ou deux éléments nouveaux sur la jambe gauche. Un prélèvement du liquide contenu dans un vésicule purpurique est fait pour examen direct.

Injection de sérum anti-méningococcique B. :

Intrarachidienne : 15 centimètres cubes.

Sous-cutanée : 15 centimètres cubes.

La température a remonté à 39°.

Le 3 mars. Le liquide céphalo-rachidien est clair. Le nombre de mononucléaires atteint presque le nombre de polynucléaires. Cependant, la température atteint encore 39° 4 le soir. Le malade se plaint de douleurs au niveau des mollets et de la face postérieure des cuisses. Le pouls bat 80 fois à

la minute. Il n'est pas apparu de nouveaux éléments érythémateux. La nuque semble plus raide et le malade éprouve plus de difficultés à s'asseoir. L'examen du cœur et des poumons ne révèle rien.

Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas de signes de Babinski.

La quantité des urines est un peu diminuée. Elles contiennent des traces d'albumine, mais pas de sucre.

Le 4 mars. La température est un peu diminuée. On note une amélioration sérieuse dans l'état du malade. La poussée thermique de la veille est attribuée au sérum et effectivement une éruption à placards urticariens fait son apparition. Elle ne s'accompagne pas de nouveaux éléments érythémateux.

Le soir, la température est à 37°, le pouls bat à 60.

Le 7 mars. L'éruption sérique a disparu ainsi que les douleurs au niveau des mollets et de la face postérieure des cuisses. La température demeure normale. Les urines sont plus abondantes. L'examen du liquide vésiculaire recueilli le 2 mars montre la présence de staphylocoques.

Le 8 mars. Apparition de quelques nouveaux éléments érythémateux aux membres inférieurs. Température 39°.

Le 9 mars. La température redescend à 36° 9 pour remonter le lendemain à 38° 6.

Injection intrarachidienne de sérum anti-méningococcique B. : 30 centimètres cubes.

Injection sous-cutanée du même sérum : 20 centimètres cubes. Le 10, au soir, la température est à 37° 6. Quelques nouveaux éléments érythémateux sont encore apparus aux membres inférieurs.

Le culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien ensemençé, ne pousse plus.

Le 14 mars. La température demeure depuis 4 jours aux environs de la normale. Le malade se sent beaucoup mieux.

Le 22 mars. L'amélioration s'accroît. La raideur de la

nuque a disparu. La position assise est plus facile que précédemment, mais l'extension des jambes s'accompagne encore d'une certaine difficulté.

La température est normale, le sommeil calme.

Le 31 mars. Les accès fébriles réapparus le 26 affectent dans leur apparition une régularité tout à fait semblable à celle de la fièvre quarte. On note une ascension de température à 38° le 26 mars, une deuxième ascension à 38° le 29 mars, puis on en constatera une troisième le 1^{er} avril, à 37° 6 seulement. Dans l'intervalle des accès, la température est au-dessous de 37°.

A partir du 1^{er} avril jusqu'au 10, les accès s'espaçant n'apparaissent plus que *tous les 5 jours*. Après l'ascension thermique du 1^{er}, on en constate une autre le 5, à 38°, puis une deuxième le 9 à 37° 8.

Le 14, soit 6 jours après cette dernière : ascension timide à 37° 4 de la température qui se maintenait au-dessous de 37° et qui y retombe jusqu'à la sortie du malade.

Le 7 avril. Le malade accusait encore quelques douleurs au niveau des membres inférieurs, on découvrait quelques éléments d'érythème nouveaux.

Le 19 avril. Le malade sort de l'Hôpital complètement guéri.

Points saillants de cette Observation

Septicémie méningococcique à type de fièvre intermittente, quotidienne avant l'entrée du malade à l'Hôpital. — Arthralgies.

Eruptions érythémateuse, noueuse et purpurique après 20 jours de septicémie : localisation méningée. Liquide céphalo-rachidien trouble et septique. Méningocoque décelé, identifié au type B. Traitement par serothérapie intrarachidienne et sous-cutanée avec sérums polyvalent d'abord, puis anti-B. : légère réaction sérique.

Reprise de la septicémie affectant le type quarte, puis avec accès s'espaçant de plus en plus pour ne reparaitre que tous les cinq jours, puis tous les six jours. Guérison.

OBSERVATION III

(Résumé d'une observation de : GANDY, BOULANGER, VIDET)

Il s'agit d'un homme, âgé de 40 ans qui entre le 13 février dans le service de M. le Docteur GANDY, à l'Hôpital Lariboisière, Les accès thermiques ont commencé le 2 janvier, présentant les 3 stades classiques de frissons, chaleur et sueur. Ces accès survenaient tantôt le matin, tantôt le soir, sans horaire bien fixe ; duraient 2 à 3 heures puis laissaient le malade courbaturé. Après avoir dormi, il se sentait mieux et ne souffrait de rien.

Six jours avant l'entrée seulement, apparut une éruption que le malade ne peut décrire exactement. Il n'a pas ressenti de douleurs articulaires, ni de myalgies, ni de douleurs osseuses profondes.

A son entrée, la température, en dehors de l'accès est à 37°, mais monte à 39° aux moments des accès qui sont presque quotidiens. On remarque une éruption du type papulo-nouveux, accompagnée de quelques taches érythémateuses, s'effaçant par la pression et de quelques éléments purpuriques très discrets répartis sur l'abdomen et la face d'extension des membres inférieurs.

La langue est saburrale, l'appétit normal dans les périodes d'apyrexie ; le foie ne semble pas hypertrophié, la rate, non perceptible, est percutable.

L'examen du cœur ne révèle rien d'anormal. Le poulx bat 90 fois à la minute en dehors des accès. La tension artérielle est de 13-9 au sphygmo-tensiomètre de Vaquez.

Les urines sont diminuées de volume : la quantité habituelle est de 1 litre environ. On note au début une dose légère

d'albumine qui disparaîtra par la suite, mais on ne trouve pas de sucre.

Le malade ne présente aucun signe de réaction méningée. Les signes de Kerning et de Brudzinski sont négatifs : la raideur de la nuque n'existe pas ; la céphalée est légère au moment des accès, mais disparaît dans leur intervalle. On ne relève aucun trouble de la réflectivité oculaire ni tendineuse.

Ces accès fébriles intermittents, ces éruptions du type papulo-nouveaux, érythémateux, purpurique faisant penser à une septicémie méningococcique, il fut fait une ponction lombaire, qui ne traduit non plus, à l'examen bactériologiques, chimique et cytologique aucune réaction méningée. L'Hématozoaire recherché dans le sang ne put y être décelé.

Le 16 février. On fit une hémoculture sur gélose-ascite qui, en vingt-quatre heures donna d'abondantes colonies de méningocoques. Ces derniers purent être identifiés au type B par agglutination le 19 février.

Le 17 février. On pratiqua un ensemencement des mucosités prélevées dans le cavum, il demeura stérile.

Le 19 février. L'identification ayant été faite, il fut injecté 30 centimètres cubes de sérum anti-méningococcique B sous la peau. Puis, pendant vingt-quatre jours, on pratiqua régulièrement chaque jours une injection *intra-veineuse* de 30 centimètres cubes de ce même sérum spécifique, dilués dans 200 centimètres cubes de sérum physiologique (selon la méthode anti-anaphylactique de Besredka).

Le 20 février. Une deuxième ponction lombaire fut faite ; le liquide céphalo-rachidien auquel elle donna issue ne décela toujours aucune réaction méningée, à l'examen cytologique et chimique. L'examen et l'ensemencement du culot de centrifugation furent négatifs.

Sous l'influence de la sérothérapie intra-veineuse, la courbe de température s'améliora, mais les accès cependant furent régulièrement quotidiens, la fièvre atteignant encore 38° 5.

Le 1^{er} mars. Ponction lombaire dont le liquide ne décèle encore aucune réaction cytologique ni albumineuse.

Le 5 mars. Une seconde hémoculture fut positive mais en quarante-huit heures seulement au lieu de vingt-quatre heures pour la première. Un second ensemencement du carum fut encore négatif.

Le 8 mars. Troisième ponction lombaire avec liquide céphalo-rachidien limpide et stérile tant à l'examen direct qu'à l'ensemencement, sans réaction cytologique ni chimique.

Le 17 mars. N'ayant pas obtenu une amélioration avec la sérothérapie, on se décida à tenter l'auto-vaccin. Ce même jour, on injecta donc au malade *un milliard* de germes sous la peau.

Le 21 mars. Deuxième injection de l'émulsion microbienne précédente, mais contenant, cette fois, *deux milliards* de germes.

Le 23 mars. Troisième injection avec encore *deux milliards* de germes.

Le 25 mars. Quatrième injection de *quatre milliards* de germes.

La fièvre tomba dès la deuxième injection. Depuis ce jour il s'est établi une apyrexie absolue.

Le 27 mars. L'Hémoculture était négative. Le liquide de ponction lombaire était absolument normal à l'examen direct, à l'examen cytologique et chimique. L'ensemencement du cavum était stérile comme précédemment.

Points saillants de cette Observation

Septicémie méningococcique a forme de fièvre intermittente présentant les 3 stades classiques, du type quotidien.

Eruption érythémateuse, papulo-noueuse, purpurique, Pas d'arthralgie.

Septicémie pure, *sans localisation méningée*. Hémocul-

ture positive. Méningocoque *B* identifié. *Absence de modifications du liquide céphalo-rachidien* traduisant une irritation méningée. Taux de l'albumine du liquide : normal.

Ensemencement du cavum : stérile à 3 reprises différentes, sérothérapie sans influence sur l'allure générale de l'affection est abandonnée par l'auto-vaccin. Chute de la température après la 2^e injection. Guérison après la 4^e.

ÉTUDE CLINIQUE

DE LA

Méningococcémie à forme Pseudo-palustre

HISTORIQUE

La première observation relatant un cas de Méningococcémie à forme pseudo-palustre fut présentée en 1902 par Salomon. En 1908, Liebermeister en rapportait un nouveau cas dans la *München Medizinische Wochenschrift* sous le titre de « Meningokokensepsis ». Mais si les auteurs allemands esquisaient déjà dans ses grandes lignes l'allure clinique de la maladie, ils n'insisteraient, par contre que fort peu sur le caractère spécial de la température, qui semble le point essentiel.

En 1910, MONZIOLS et LOISELEUR, puis CHEVREL et BOURDINIERE furent frappés par le caractère intermittent qu'affectaient les accès de fièvre « survenant tous les deux ou trois jours » chez leurs malades, accès qui précédés de frissons, suivis de sueurs abondantes, leur en imposèrent pour des crises paludéennes jusqu'au jour, où, la recherche de l'hématozoaire demeurant négative, l'hémoculture mit le méningocoque en évidence. C'est donc de leur étude que naquirent, à proprement parler les caractères cliniques qui faisaient de ce type de septicémie à accès intermittents une forme vraiment spéciale, possédant ses symptômes propres et bien définis : une courbe fébrile évoquant celle du Paludisme, des intervalles apyrétiques avec état général parfait, des arthralgies, des éruptions.

Depuis lors des faits identiques furent signalés par de

nombreux cliniciens. En 1913, OETTINGER, P.-L. MARIE et BARON, signalèrent l'observation d'un homme jeune, ancien paludéen, qui présenta, pendant quinze jours, des accès fébriles violents, presque quotidiens, à paroxysmes vespéraux, précédés de frissons et suivis de sueurs. La splénomégalie jointe à l'anamnèse et à la forme des accès leur fit supposer le Paludisme. On institua donc le traitement par la quinine qui d'ailleurs ne procura au malade aucune amélioration. C'est alors qu'apparurent les symptômes méningés qui signèrent le diagnostic. La ponction lombaire donna issue à un liquide trouble. L'hémoculture décéla un diplocoque. L'identification le reporta à un paraméningocoque. La thérapeutique, dictée par cette découverte, se tourna alors vers la sérothérapie, sous l'influence de laquelle les phénomènes méningés cédèrent assez rapidement, mais qui n'eut aucune action sur la septicémie. Celle-ci continua à évoluer sous la forme de fièvre intermittente, produisit une deuxième, puis une troisième poussée de méningite, entre lesquelles se place une phase d'accès intermittents. Enfin après trois mois et demi de septicémie et 3 atteintes méningées, le malade sortit guéri.

En 1915, Bray, en Angleterre, observait un malade chez lequel les accès fébriles, toujours caractérisés par les trois stades de frissons, chaleur et sueurs se produisaient tous les deux ou tous les cinq jours, d'abord, puis tous les jours par la suite, faisant penser au Paludisme. L'auteur relevait également la présence d'arthralgies; d'éruptions à type d'érythème noueux, sur les membres et de taches rosées sur l'abdomen, ainsi que d'une orchite gauche qui aurait duré trois jours. L'affection se prolongea cinq mois, avec une septicémie connue de trois mois et demi. Une série d'hémocultures permit de retrouver 14 fois le meningocoque dans le sang.

En 1915 également, BAUR, SEVESTRE et HUTINEL en France avaient l'occasion de voir un sujet entrer dans leur service avec une méningite cérébro-spinale qui traitée par la sérothérapie disparaissait assez rapidement. Après qu'elle eût cédé,

s'installa une septicémie, caractérisée par des accès fébriles intermittents, des douleurs articulaires et musculaires.

En 1916, BONNEL et JOLHAIN, communiquaient l'observation de deux soldats, chez qui évolua, pendant 15 jours chez l'un, six semaines chez l'autre un état septicémique caractérisé par de la fièvre à grandes oscillations et des accès rappelant ceux de la fièvre tierce. Après avoir éliminé successivement la dothienenterie, le paludisme, la diphtérie, on découvrit par hasard des signes méningés extrêmement discrets qui, cependant, incitèrent à pratiquer une ponction lombaire. L'examen du liquide céphalo-rachidien montra la présence du méningocoque. Le traitement par le sérum aboutit à la guérison.

En février 1917, P. L. MARIE, attirait l'attention sur « deux cas de septicémie à type pseudo-palustre avec épisode méningé tardif, dus à des germes voisins du méningocoque » qu'il avait eu l'occasion d'observer. Ces deux malades présentèrent une histoire clinique très semblable dans ses grands traits. Pendant une première phase, nous retrouvons le tableau d'une septicémie atténuée, se manifestant par de grands accès fébriles rappelant ceux du paludisme, sans altération notable de l'état général, s'accompagnant d'arthralgies, d'érythème noueux, de taches rosées. L'hémoculture mit en évidence, pour le premier un diplocoque voisin du méningocoque mais qui ne fut agglutiné ni par le sérum antiméningococcique, ni par les sérums antiparaméningococciques. Pour le deuxième, elle fut toujours négative. Au bout de cinq semaines chez l'un, de sept semaines chez l'autre, éclatèrent des accidents méningés nettement caractérisés, accompagnés d'une aggravation subite de l'état général et d'un amaigrissement considérable. L'hypertrophie de la rate, très marquée dans le premier cas, faisait défaut dans le second.

La même année, ZEISSLER et RIEDEL, en Allemagne, signalaient « deux cas de septicémie méningococcique sans méningite », septicémie caractérisée par des accès fébriles à maximum vespéral et accompagnés de frissons et de sueurs.

Il n'y eut pas d'arthralgies. L'éruption revêtit des caractères analogues à la roséole typhique.

Quelques mois plus tard, MÖRPURGO et FERRIO, en Italie, rapportaient également une observation de cette même forme de septicémie accompagnée de fièvre intermittente, d'arthralgies et d'éruptions, se présentant sous forme de taches rosées, non surélevées, douloureuses à la pression. La durée de l'infection fut de 75 jours. L'hémoculture contrôla le diagnostic, et le méningocoque fut mis en évidence.

BEZANÇON et GUSMAN, en France, avaient aussi l'occasion de suivre deux malades chez lesquels évolua cette forme pseudo-palustre. C'était d'abord une femme, chez laquelle survinrent des accès de fièvre intermittente très nette avec les trois stades que nous avons vu se reproduire dans chaque cas, mais qui n'eut ni arthralgie, ni éruption. C'était ensuite une jeune fille chez laquelle des douleurs articulaires incessantes avec état fébrile firent croire au début à une crise de rhumatisme qu'on traita par le salicylate de soude. « Un érythème papuleux avec nodosités ressemblant à l'érythème noueux » fit son apparition puis les accès intermittents avec leurs caractères habituels, aiguillèrent le diagnostic. Chez cette dernière, on notait de l'hypertrophie de la rate. L'hémoculture fut négative pour la première, mais l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien permit de déceler le méningocoque. Elle fut positive chez la seconde qui succomba après 45 jours.

Peu après, CANTIERI, en Italie, signalait qu'un de ses malades, dont la peau présenta, au début une teinte bronzée uniforme, se plaignit ensuite de douleurs articulaires profondes. Des accès fébriles du type tierce avec frissons et sueurs apparurent bientôt, qui se reproduisirent ensuite sans régularité. On notait une tuméfaction légère de la rate ». Le diagnostic fut indécis au début et on pensa à la méliococcie, à la dothientérie et au paludisme. Les premiers symptômes méningés ne firent leur apparition qu'au 81^e jour de la maladie. La première ponction lombaire, faite à une époque à laquelle ils n'existaient pas encore donna un

liquide trouble, hypertendu, contenant de nombreux polynucléaires altérés.

Cette même année, NETTER rapportait l'observation d'un enfant de 15 ans, atteint de cette même forme de septicémie méningococcique. « De vagues douleurs, un érythème à prédominance noueuse, surtout marqué au niveau des membres », une fièvre intermittente irrégulière, à accès tantôt quotidiens, tantôt tierces, caractérisèrent les 26 premiers jours de la maladie. La méningite apparut alors. La ponction lombaire et le microscope révélèrent un liquide trouble, contenant le méningocoque. L'agglutination l'identifia au type B.

Il était également permis à LANCELIN d'observer à la même époque, un malade qui, après une atteinte sérieuse de méningite cérébro-spinale, présentait une courbe de température rappelant celle de l'infection paludéenne à type tierce. L'absence d'hématozoaires dans le sang et la présence de méningocoques dictèrent le diagnostic. Il est intéressant de constater dans ce dernier cas que le liquide céphalo-rachidien, d'abord purulent pendant la période correspondant à la présence des signes méningés était redevenu clair pendant la période de fièvre intermittente. Vingt et un jours après, les signes méningés firent à nouveau leur apparition et s'accompagnèrent encore de modifications du liquide céphalo-rachidien qui redevint louche, hypertendu ; ils cédèrent définitivement au traitement par le sérum cinq ou six jours après.

En décembre 1917, SERR et BRETTE rapportaient l'histoire d'un de leurs malades qui « à la suite d'une lymphangite du pied, survenue en avril 1917, fut atteint pendant les mois de mai, juin, juillet et août d'un état infectieux, caractérisé, tout au moins pendant les deux derniers mois, par des ascensions brusques de température accompagnées de douleurs lombaires assez vives. » En septembre, une ponction lombaire, pratiquée en raison d'une légère raideur de la nuque, révélée par un examen minutieux, montra un liquide louche, hypertendu, contenant de nombreux polynucléaires.

altérés. Le méningocoque ne put être isolé, mais l'examen cytologique et l'examen chimique du liquide, ainsi que l'action vraiment spécifique du sérum démontrèrent suffisamment qu'il s'agissait du méningocoque.

En même temps, CHALLAMEL publiait l'observation « d'un cas de septicémie de nature indéterminée, à forme pseudo-palustre terminée par une méningite, causée par un germe de voisin du méningocoque. » Le caractère spécial des accès, les éruptions, les arthralgies plaidaient grandement en faveur du méningocoque. L'examen direct du liquide céphalo-rachidien mit en évidence des diplocoques intracellulaires, gram négatifs, mais l'hémoculture fut toujours négative et l'identification ne put être faite.

L'année 1918 permettait d'observer deux nouveaux cas de septicémie méningococcique à type pseudo-palustre. C'était d'abord celui de AIMÉ et CHENÉ, assez semblable au précédent par la présence d'accès fébriles irréguliers, avec stades de froid et de chaleur, arthralgies, éruptions et par l'apparition d'une localisation méningée, survenue 25 jours après le début.

C'était ensuite l'observation fort intéressante publiée par BRULÉ, d'un soldat de 27 ans, qui, entré dans son service avec des signes méningés très marqués, dus au méningocoque voyait tous ces signes disparaître sous l'influence du sérum, et la méningite guérir complètement et définitivement, tandis que continuait à évoluer une véritable septicémie méningococcique. « L'état général demeurait mauvais ; la température oscillait entre 38 et 40° ; le malade présentait une éruption purpurique généralisée. Au 15^e jour, l'hémoculture était positive. Ce ne fut qu'après un mois et demi que l'état du malade commença à s'améliorer : les éruptions purpuriques s'effacèrent, l'appétit reparut et avec lui un certain embompoint. Cependant, la fièvre intermittente persistait, ayant revêtu l'aspect du type tierce de l'infection paludéenne. L'hémoculture demeurait positive. Ce n'est qu'au 65^e jour de la maladie que la fièvre cessa défini-

tivement », le sujet ayant alors reçu une dose de sérum énorme.

L'année 1919 était plus fertile en nouvelles observations sur ce même genre d'infection. Nous retrouvons dans les archives médicales belges de février, la publication très documentée de COLARD.

LEMIERRE et LANTUÉJOL publiaient en même temps l'observation d'un de leurs malades qui avait naturellement, la triade symptomatique habituelle : fièvre pseudo-paludéenne, éruptions cutanées, érythémateuses et purpuriques, survenant par poussées et particulièrement nettes au moment des accès, douleurs vives dans les membres, n'apparaissant que durant les accès fébriles, mais qui avait en outre offert ceci de particulier : une parotidite survenue dès le début et ayant fait porter le diagnostic d'oreillons, puis une orchio-épididymite droite, bientôt suivie d'une orchio-épididymite gauche, et enfin une thyroïdite. « Ces poussées d'inflammation glandulaire avaient été fugaces, marquées par un début brutal, par des douleurs assez vives et une tuméfaction accentuée, mais sans rougeur, ni menace de suppuration. » A aucun moment, il n'y avait eu de phénomène méningés proprement dits. Seul, le séro-diagnostic avait permis l'identification du microbe au méningocoque A. L'hémoculture, l'examen direct du liquide céphalo-rachidien, l'ensemencement du culot de centrifugation et l'ensemencement du cavum se montrèrent toujours négatifs.

RIBIERRE, HÉBERT et BLOCH, rapportaient dans les « Annales de Médecine » de décembre sept cas nouveaux de cette même forme de septicémie pseudo-palustre, dont nous ne signalerons que les points saillants pour chacune.

OBSERVATION I

« Accès fébriles pseudo-palustres prolongés (130 jours).

Eruptions purpuriques, papuleuses et noueuses.

Arthralgies et myalgies.

Paraméningocoque décelé par hémoculture.

Résistance relative à la sérothérapie sous-cutanée.

Pas d'épisode méningé (malgré les signes d'irritation méningée à l'examen du liquide céphalo-rachidien). »

OBSERVATION II

« Accès fébriles à type pseudo-palustre : Durée 100 jours. »

Arthralgies et myalgies au cours des accès.

Eruption maculo-papuleuse et purpurique.

Signes d'irritation méningée primitivement aseptique.

Méningococcémie.

Inefficacité du sérum antiméningococcique en injections sous-cutanées. Inefficacité de larsenobenzol en injections intra-veineuses.

Localisation méningée tardive.

Guérison rapide de la septicémie et de la méningite par sérothérapie intrarachidienne. »

OBSERVATION III

« Fièvre intermittente : Durée 50 jours.

Arthrite de l'épaule droite. Eruption papuleuse ébauchée. Méningite tardive. Méningocoque isolé.

Guérison rapide de la méningite et de la méningococcémie par 3 petites doses (40 cm³ au total) de sérum intrarachidien. »

OBSERVATION IV

« Fièvre intermittente. Erythème papuleux. Myalgies.

Méningite à méningocoques apparue au 30^e jour de la maladie.

Guérison avec une seule dose de sérum intrarachidien de 30 cm³, et deux doses de 30 cm³ de sérum sous-cutané (trois petites doses d'arséno-benzol). »

OBSERVATION V

« Fièvre continue, puis intermittente : Durée 45 jours.

Eruption morbilliforme et purpurique.

Méningite légère, endocardite, septicémie à méningocoques, décelée par hémoculture. Cachexie.

Choc anaphylactique et mort au cours d'une injection intra-veineuse (malgré les injections préparantes sous-cutanées.)

OBSERVATION VI

« Poussées fébriles type palustre : Durée 40 jours.

Eruptions papulo noueuses. Arthropathies. Guérison par l'arsenobenzol (Wassermann négatif). Pas de méningite. »

OBSERVATION VII

« Poussées fébriles de type palustre : Durée 100 jours.

Arthropathies. Eruptions papulo-noueuses.

Diagnostic bactériologique non établi. Pas de traitement serique.

Mort subite. Aucune lésion viscérale ni méningée à l'autopsie. »

De l'observation de ces sept cas, RIBIERRE, HÉBERT et BLOCH, tirent des conclusions fort intéressantes, surtout au point de vue de la pathogénie et du traitement. Nous aurons d'ailleurs à y revenir dans le cours de cette étude.

Pendant l'année 1920 nous n'avons pu relever que deux nouveaux cas de septicémie méningococcique pseudo-palustre. Le premier fit l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux. C'est celui relaté par SERGENT, PRUVOST et BORDET, nouvel exemple de ces formes de méningococcémie, évoluant sans détermination pie-mérienne, ni modification du liquide céphalo-rachidien qui confirme la valeur semeiologique de la triade symptomatique autour de laquelle nous avons vu évoluer les cas précédemment cités. Mais les auteurs insistent sur ce fait que la fièvre intermit-

tente serait plus irrégulière que la fièvre paludéenne vraie, si la température était prise toutes les trois heures ; ils signalent également l'absence habituelle de splénomégalie, et la polynucléose comme autant de facteurs qui permettraient de prévoir le résultat négatif de la recherche de l'hématozoaire. « Enfin, la guérison fut le fait de la vaccinothérapie et c'est une confirmation des résultats obtenus par MÉRY et GIRARD, BODIN et WESSÉNACH.

L'histoire du second malade, observé dans le service de Bezançon est rapportée par HISSARD dans sa thèse. La septicémie se manifesta par des signes aussi nets que précédemment, s'accompagnant de douleurs articulaires et d'éruptions. Puis survint une méningite qui fit place bientôt à une deuxième phase de septicémie, avec accès survenant de quatre en quatre jours, laquelle céda finalement au traitement par le sérum antiméningococcique.

En 1921, enfin, nous retrouvons la communication de BOURGES, ROUILLER et JOBARD, sur « une septicémie à méningocoque A, sans détermination méningée ». Le traitement par bactériothérapie sous-cutanée fut suivi d'une guérison complète et définitive. L'infection avait évolué en deux mois.

ÉTIOLOGIE ET BACTÉRIOLOGIE

L'étiologie de la septicémie méningococcique a forme pseudo-palustre est, comme la méningococcémie en général conditionnée par divers facteurs : ce sont d'abord des causes occasionnelles, qui, mettant l'individu dans un état de moindre résistance vis-à-vis de l'infection d'une part, favorisant, d'autre part la pullulation du germe et exaspérant sa virulence, lui permettent d'exercer son pouvoir pathogène.

Parmi ces causes secondes, il faut faire une place à *l'âge* des sujets, qui semble avoir son importance si l'on considère que tous les cas signalés jusqu'à ce jour, ont évolué soit chez des adolescents, soit chez des adultes mais jamais chez des vieillards, avec une prédilection marquée pour l'époque de la vie qui s'étend de 20 à 40 ans. *Le sexe* paraît également intervenir pour une grande part, et l'homme aurait été cinq fois plus souvent atteint que la femme. Mais il ne faut pas perdre de vue la situation spéciale créée au premier du fait de la guerre — durant laquelle les observations sont les plus fréquentes — qui, le contraignant à vivre en agglomérations plus denses, à négliger fréquemment des conditions hygiéniques nécessaires et lui imposant, en outre, des fatigues et un surmenage plus grands, diminuaient les moyens de défense de son organisme contre un microbe exalté par ces mêmes causes. Sur les 36 cas de septicémie que signale HISSARD dans sa thèse de 1920, 18 cas ont évolué uniquement chez des soldats. Les 18 autres sont survenus en proportions à peu près égales chez l'homme et chez la femme.

Ces causes occasionnelles préparent l'action du microbe infectant : elles font son nid dans un milieu propice à son évolution, mais la cause déterminante, spécifique, c'est : le

méningocoque, microbe aérobie isolé par Weichselbaum, en 1887, et qui, dans le pus du liquide céphalo-rachidien, se présente sous l'aspect de diplocoques affectant la forme de *grains de café*, chaque élément étant aplati sur la face qui regarde l'élément opposé. Il peut être intra-cellulaire et c'est ainsi qu'on le trouve le plus souvent. Quelquefois, il est extra-cellulaire. Ces éléments s'agglomèrent parfois en tétrades, mais jamais en chaînettes. Ils se colorent bien par les couleurs d'aniline, entre autres le bleu phéniqué et la thionine phéniquée. Ils ne prennent pas le grain.

Pour cultiver, LLOYD a montré en 1916, que ce diplocoque avait besoin de « protéines digérées et de vitamines en concentration assez élevées dans le milieu qu'on lui impose. » Ses milieux de choix sont donc : la *gélase au sang* (Bezançon et Griffon) ; la *gélase-ascite* (gélase à 3 p. 100 : 3 parties ; ascite : 1 partie) ; la *gélase au placenta* ; (Kutscher) la *gélase albumine d'œuf* (Sacquépée et Delater) ; le *bouillon ascite* (bouillon : 3 parties ; ascite : 1 partie) ; le *bouillon à l'œuf* (Besredka et Jupille).

La température optima de culture est de 38°. Très sensibles à l'action de la chaleur, ces germes succombent la plupart à 41°. Ils meurent tous à 43°. Chauffés au bain-marie, pendant deux minutes à 80°, ils sont fatalement tués de même que pendant cinq minutes à 60° (von Lingelsheim). Le froid joue un rôle moins évident et Flexner a montré que ces germes résistent cinq jours à 2°. La dessiccation, par contre leur est beaucoup plus funeste : exposés sur du papier-filtre à la température du laboratoire, ils succombent en douze heures.

Von Lingelsheim, en 1905 observait en outre que tous les échantillons de méningocoques authentiques, fermentaient constamment la glucose et la maltose, mais demeuraient inactifs en présence de la levulose et de tous les autres sucres. Kutscher en 1907, Dopter et R. Koch en 1908, confirmaient cette découverte.

L'action pathogène expérimentale du Diplocoque de Weichselbaum n'est réellement nette que chez le singe,

sur lequel, par injection de doses faibles et successives de cultures, Flexner a pu reproduire une sorte de méningite méningococcique, ressemblant trait pour trait à la méningite de l'homme. Chez le cobaye, une injection intra-péritonéale de 2 ou 3 ôses de culture suffirait pour déterminer une péritonite purulente mortelle en deux ou trois jours, mais sans que l'on puisse noter une localisation méningée. Le lapin et la souris sont plus réfractaires encore.

À côté de toutes ces propriétés du Méningocoque, il en est une qui a permis de le connaître mieux et de l'identifier avec une précision plus grande : Nous voulons parler de son pouvoir agglutinogène lorsqu'il est mis en présence de son anti-sérum. Grâce à lui, ELSER et HUNTON, aux Etats-Unis, soupçonnaient dès 1905 la pluralité du Diplocoque de Weilschelsbaum, et, frappé du fait qu' « une centaine catégorie de germes ressemblant étrangement au Méningocoque, par leurs caractères morphologiques et culturaux, et par leurs fermentations sucrées, s'en séparaient totalement par l'absence d'agglutination avec le sérum anti-méningococcique », DOPTER, en 1909 établissait l'existence des « paraméningocoques ». En 1914, se basant toujours sur les propriétés agglutinogènes, propres à chaque espèce, il en définissait trois types : Alpha, bêta et gamma chacun ne pouvant agglutiner qu'en présence de son anti-sérum spécifique. En 1917, NICOLLE, DEBAINS et JOUAN reconnaissaient le fonds de cette classification, mais changeaient les termes sous lesquels on les désignait pour les englober tous sous le même vocable de Méningocoques. Dès lors,

Le Méningocoque A correspondit au Méningocoque type de Dopter.

Le Méningocoque B correspondit au Paraméningocoque Alpha de Dopter.

Le Méningocoque C correspondit au Paraméningocoque Bêta de Dopter.

Le Méningocoque D correspondit au Paraméningocoque Gamma de Dopter.

Devant cette multiplicité des germes, on s'est demandé s'ils ne jouissaient pas chacun d'un pouvoir pathogène spécial qui se serait traduit en clinique par des formes diverses de la même infection méningococcique, l'un déterminant toujours une méningite cérébro-spinale type, l'autre, plus particulièrement spécifique dans la forme à localisations viscérales multiples, un troisième traduisant ses effets par une septicémie pure. Il est actuellement démontré que tous ces germes, différents par leur mode d'agglutination peuvent intervenir indifféremment pour déterminer une forme quelconque de méningococcémie. Netter rapporte en effet deux cas qu'il eut l'occasion de voir évoluer chez deux sœurs qui présentèrent l'une une méningite cérébro-spinale, l'autre une septicémie pure et chez lesquelles les mêmes germes furent décelés. Dans la *forme pseudo-palustre* qui nous intéresse, BREITE en 1918, sur 16 observations signalées dans sa thèse et dans lesquelles le microbe de l'hémoculture et du liquide céphalo-rachidien put être identifié, signale qu'on trouva 13 fois le méningocoque A, et deux fois le méningocoque B. Dans 33 cas, y compris nos trois observations, nous avons trouvé, 18 fois le méningocoque A, 13 fois le méningocoque B, 3 fois le méningocoque C, celui-ci n'ayant fait son apparition qu'en 1919.

Mais où s'est pris ce germe ? D'où est-il venu pour infecter nos sujets ? C'est une question simple à résoudre lorsque la méningococcémie évolue chez des sujets qui ont pu être en contact avec un foyer d'infection, au moment d'une épidémie par exemple. On sait en effet depuis les recherches de WEICHELBAUM et de GHON, de Flügge, de Von Lingelsheim, que, pendant les premiers jours de la méningite, tout au moins, le méningocoque existe dans le rhino-pharynx des malades. De cette cavité ouverte, il peut s'extérioriser et être dissimulé dans les milieux extérieurs. Le mucus rhino-pharyngé qui le véhicule l'entraîne au dehors sous l'influence de l'éternuement, du chuchotement, de l'action de parler à voix haute, et l'on comprendrait aisément que les gouttelettes coccifères projetées ainsi, atteignant un homme

sain puissent déterminer chez lui l'affection dont elles portent les germes. Mais les cas dont il s'agit semblent au contraire sporadiques, comme celui rapporté par Brulé, comme ceux rapportés par Ribierre, Hebert et Bloch. Ils ont évolué en dehors de toute circonstance épidémique apparente. Il faut donc admettre, comme l'ont démontré les auteurs cités plus haut qu'il existe « *des porteurs de germes* » chez qui cette rhino-pharyngite que nous venons de voir au début de la méningococcémie, peut évoluer seule, sans s'accompagner jamais d'aucune complication méningée ou septicémique ou viscérale. Ce sont donc vraisemblablement ces porteurs de germes qu'il faut incriminer dans l'étiologie des cas que nous signalons.

Fréquence. Cette forme de méningococcémie peut être considérée comme relativement rare. Les observations publiées jusqu'à ce jour, dont la première ne remonte qu'à 1902, sont au nombre d'une quarantaine environ. La majorité de ces cas signalés, fut observé en France.

Dans sa statistique de 1917, Netter a relevé la forme pseudo-palustre cinq fois seulement sur 368 malades atteints de méningococcémie. L'auteur la vit apparaître avec une fréquence plus grande chez ses malades de la ville (3 sur 90 cas), ce qu'il explique de la façon suivante : Les malades n'arrivent à l'hôpital qu'à une époque tardive, alors que la méningite avec sa symptomatologie plus impressionnante a déjà fait son apparition, succédant à la phase septicémique passée inaperçue. Les enfants de la clientèle de la ville, au contraire étant plus surveillés peuvent être observés dès le stade initial.

PATHOGÉNIE

Il est probable que la porte d'entrée du méningocoque dans l'organisme est le rhino-pharynx, où, comme nous l'avons vu, il est presque absolument constant au début de la méningococcémie. De là, il passe dans la circulation sanguine, d'où ensuite, il va se localiser, soit sur les méninges,

soit sur les viscères. Mais dans la forme pseudo-palustre qui ne s'accompagne d'aucune localisation nette, où végète le germe et comment peut-il périodiquement engendrer dans la circulation ces décharges microbiennes qui se traduisent par des accès intermittents ?

On a émis l'hypothèse que le germe demeurerait cantonné au rhino-pharynx, qu'il végèterait là en saprophyte et qu'ilensemencerait ainsi la circulation à périodes fixes. C'est peu vraisemblable.

Hébert et Bloch, se basant sur le résultat de leurs observations, ont essayé de déterminer quelle est dans cette forme, la place occupée par le germe infectant. La théorie qu'ils exposaient en 1918 pour n'être pas encore absolument classique, est du moins tout-à-fait rationnelle et repose sur des bases sérieuses. Ces auteurs ont constaté en effet que chez les malades atteints de septicémie méningococcique à forme pseudo-palustre, le liquide céphalo-rachidien « présentait des modifications plus ou moins fortes, consistant en hyperalbuminose et en réaction leucocytaire légère, mais très nette ». Ils en déduisent que, pendant les états septicémiques, le méningocoque doit posséder « un gîte » au contact des méninges qu'il irrite, — comme le traduit la réaction albumino-cytologique du liquide — mais qu'il n'infecte pas, — comme le prouve la limpidité et la stérilité du même liquide. — De plus, cette septicémie est discontinue et comporte des périodes d'apyrexie, s'accompagnant de stérilité sanguine, comme nous le verrons dans le Diagnostic au sujet de l'Hémoculture.

Si ces « gîtes », ces « places d'armes » d'où le méningocoque peut, d'une façon intermittente et brusque déclancher une attaque violente contre l'organisme, ne sont pas dans les méninges, si elles ne sont pas non plus dans le sang, quel sera leur emplacement ? Hébert et Bloch les placent au contact des méninges ; ils sont para-méningés et localisés dans les tissus cellulo-vasculaires des toiles et plexus choroïdes qui sont au contact du liquide ventriculo-sous arachnoïdien, mais ne s'y ouvrent pas cependant directement ; ils sont en-

core à la face externe de l'épendyme et des ventricules, dans les gaines péri-vasculaires de la corticalité, à l'intérieur des plexus choroïdes, etc...

Cette localisation para-méningée paraît en effet nécessaire pour expliquer le brusque réensemencement des méninges dans deux des observations de ces auteurs, où la limpidité et la stérilité du liquide d'abord obtenu faisaient croire à une guérison définitive. Elle semble nécessaire également pour expliquer — comme nous le verrons plus loin, — le peu d'effet du sérum sous-cutané dans certains cas, alors que des doses minimales de sérum intra-rachidien amènent une guérison rapide. Elle permet enfin de concevoir comment le sérum intra-rachidien guérit certaines méningites, mais demeure sans influence sur les décharges septicémiques qui continueront à se produire jusqu'à introduction du sérum par voie générale.

Ces gîtes microbiens auraient donc deux issues tout à fait différentes par lesquelles le méningocoque pourrait accéder à des voies diverses grâce auxquelles il localiserait son action pathogène soit sur les méninges, soit sur la circulation générale. Ils auraient également deux modes de protection, tantôt contre le sérum introduit par voie générale, tantôt contre le sérum introduit par voie rachidienne.

SYMPTOMATOLOGIE

A. Période de début.

La lecture des observations parues jusqu'à ce jour, montre combien le début de la méningococcémie à type pseudo-palustre peut se manifester de façons différentes .

Le plus souvent, il est lent et insidieux. Le malade éprouve une sensation de malaise général, il a de la céphalée, se sent las et courbaturé, ressent de petits frissons, mais il n'est pas obligé de s'aliter et il continue pendant une semaine environ, parfois plus, à vaquer à ses occupations. A ce moment, les signes précédents augmentent d'intensité : il se croit fiévreux et il garde le lit. C'est alors la période fébrile qui commence, durant laquelle, souvent après ce début torpide, surviendra un grand frisson, une ascension brusque de température. Ce sera le début des accès que nous verrons plus loin se répéter dans la suite de l'affection. (Observations de MONZIOIS et LOISELEUR, CHEVREL et BOURDINIÈRE, MORPUGO et FERRIO, OETTINGER, P.-L. MARIE et BARON, CANTIERI, NETTER).

En d'autres cas, le début est brutal. Le sujet est secoué par un frisson intense, il claque des dents ; bientôt il vomit il se plaint de la tête, puis la température monte rapidement atteignant 39°, il éprouve des douleurs articulaires, parfois des douleurs musculaires, de la diarrhée, et l'on assiste au tableau de l'invasion soudaine d'une maladie infectieuse, qui peut faire penser à la Dothiénentérie. (Observations de ZEISSLER et RIEDEL, NETTER, P.-L. MARIE, BOURGES, ROUILLER et JOBARD).

D'autres fois le malade souffre de douleurs articulaires si intenses qu'elles en imposent — étant donné l'état fébrile

qui les accompagne — pour le rhumatisme articulaire aigu. On administre du salicylate de soude jusqu'au jour où l'allure spéciale de la courbe de température fait abandonner ce diagnostic. (Observations de BEZANCON et GUSMAN).

On voit combien il est difficile de soupçonner, dès le début, cette affection qui, par la suite s'imposera presque au diagnostic d'un clinicien averti, « par ses trois symptômes primordiaux, véritable trépied symptomatique fondamental » :

I. Les accès fébriles à type palustre.

II. Les éruptions.

III. Les arthralgies.

B. Période d'Etat.

I. *Les accès fébriles.* L'accès est en général annoncé par une exacerbation de la céphalée et un certain malaise général. En même temps, comme c'était le cas pour notre malade de l'observation I, apparaissent des arthralgies, quelquefois ces dernières s'accompagnant de myalgies et de douleurs dans la continuité des os longs (tibia-os de l'avant-bras). Puis, le matin chez certains sujets, le soir chez d'autres ou même pendant la nuit ; avec une certaine régularité chez les uns, indifféremment à toutes les heures du nyctémère chez les autres, apparaissent les frissons.

I). *Frissons.* Ils sont parfois légers, simples frissonnements faisant partie d'une sensation de malaise général que domine la sensation de froid. Dans d'autres circonstances, ils sont continus, intenses, secouants tout le corps du malade qui est en proie à un violent tremblement, qui grelotte, qui claque des dents et dont la peau présente le phénomène de la « chair de poule ». La durée de ce premier épisode est d'environ une demi-heure. Elle peut durer une heure et plus.

2). *La Fièvre* survient aussitôt après le stade précédent. Le malade se réchauffe alors subitement ; il éprouve des bouffées de chaleur au visage, sa peau devient rouge, ses yeux humides et brillants, son pouls rapide. La température

atteint alors 39° 5, 40°, 40° 5 et même 41 au cours de deux accès de notre malade de l'observation I. Elle demeure ainsi habituellement 3 ou 4 heures, mais a pu se prolonger 12 heures, et même 24 et 36 heures. Elle cède à son tour, généralement avec la même rapidité qu'elle avait mis à monter. Mais déjà sont apparues les sueurs qui vont accompagner la défervescence.

3). *Les sueurs* sont plus ou moins abondantes. Elles peuvent même manquer, — rarement, il est vrai, — comme dans un des trois cas que nous rapportons. Après la chute de la température, le malade courbaturé, abattu par la fatigue qu'il vient de subir, s'endort.... Au réveil il se sent bien ; il éprouve une véritable sensation d'euphorie, demande à s'alimenter, mange avec appétit.

Telle est la façon dont évolue généralement l'accès fébrile qui — on s'en rend compte — présente d'étroites analogies avec l'accès paludéen. A côté de celui que nous venons de décrire, nettement caractérisé, il peut s'en produire d'autres qui, simplement ébauchés, se traduisent chez le même malade par une sensation de froid et de malaise général, sans grand frisson, par une température ne dépassant pas 38° et une sudation très modérée. Il suffit de se reporter aux feuilles de température de nos malades pour se rendre compte que ces accès à l'état d'ébauche furent fréquents dans l'observation I. et II. On les retrouve d'ailleurs également dans le Paludisme. En général cette fièvre intermittente se manifeste — au début et à la période d'état surtout — par des accès quotidiens qui éclatent l'après-midi et le soir (Obs. I. et II.) quelquefois le matin, sans horaire bien fixe. (Obs. III.) RIBIERRE, HÉBERT, et BLOCH ont insisté sur l'irrégularité dans leur espacement qu'on n'observait pas dans le Paludisme. Durant les périodes qui séparent les accès, la température est normale, le pouls a repris son allure habituelle, et le malade ne souffre de rien.

En d'autres cas, c'est tous les deux jours que reparaitront les poussées fébriles, prenant le masque de la fièvre tierce du Paludisme. Il faut dire qu'il est rare de voir cette

dernière s'installer dès le début. Elle succède habituellement à une série plus ou moins prolongée d'accès quotidiens. D'après Dopter « quand l'affection évolue favorablement les accès ont tendance à s'espacer ; le type tierce peut se transformer en type quarte. Des intervalles de quatre à cinq jours peuvent se produire » (Observation II). Enfin parfois, il existe des accès irréguliers, se traduisant par quelques accès quotidiens auxquels succèdent un ou deux accès du type tierce; la température elle-même peut varier d'un jour à l'autre de un ou deux degrés, et l'on conçoit alors l'aspect capricieux que peut revêtir la courbe thermique.

Nous avons signalé au cours de la description de l'accès quelques-uns des troubles de l'état général dont il s'accompagne : céphalée, asthénie, tachycardie. On note également une dépression artérielle assez considérable et une certaine dépression lipothymique. La langue est saburrale et l'haleine fétide. A l'encontre du Paludisme, la rate, dans cette forme pseudo-palustre n'est toujours que modérément grosse. Dans aucune de nos observations, elle n'était perceptible à la palpation. RIBIERRE, HEBERT et BLOCH, sur sept observations ne l'ont trouvé qu'une fois hypertrophiée (Obs. III). P.-L. MARIE l'a signalé une fois sur deux cas. OETTINGER, P.-L. MARIE et BARON ont trouvé également de la splénomégalie chez leur malade de 1913, mais il n'en est généralement pas ainsi. Le foie, normal dans la majorité des cas signalés neut, selon RIBIERRE « être augmenté de volume sans lésions bien caractéristiques, en dehors de quelques zones dégénérées. Les urines ne baissent de quantité que les jours d'accès ». L'albuminurie quand elle existe est passagère. Les fonctions digestives sont en général peu troublées.

II. *Les Eructions.* Elles accompagnent les phénomènes fébriles dès le début, apparaissant vers le troisième ou le quatrième jour après l'entrée en scène du premier accès franc. Parfois même, elles précèdent sa production comme ce fut le cas dans l'observation de CHEVREL et BOURDINIERE. On peut les considérer comme constantes bien qu'on ait signalé leur défaut, mais le plus souvent un examen attentif, pratiqué à certaines époques déterminées, permettra de découvrir des

éléments peu nombreux, mais suffisamment caractéristiques. Elles peuvent revêtir des aspects divers :

1) *Eryhème papulo-nouveux* : C'est le type de beaucoup le plus fréquent. Il fut signalé la première fois dans cette affection par CHEVREL et BOURDINIÈRE. Ces auteurs décrivaient, sur toute l'étendue de la surface cutanée, mais principalement au niveau des jambes et des articulations « des nodosités presque indolores, superficielles pour la plupart s'accompagnant d'un léger œdème et d'une coloration rouge sombre de la peau ». Leurs dimensions sont celles d'une pièce de un franc. Ils sont enchassés dans le tissu cellulaire sous-cutané, durs, mobiles, légèrement douloureux à la pression. Quelquefois, l'élément est acuminé par une petite vésicule au sommet, contenant un liquide séreux ou sero-hémorragique. Il ne dure que un ou deux jours, après lesquels il vieillit, diminue de volume, tandis que la nouûre persiste plusieurs jours encore sous la peau. RIBIERRE aurait perçu de semblables nodosités sous le périoste de certains os superficiels.

2) *Erythème morbilliforme*. C'est encore un aspect que peut revêtir l'éruption, qui, dans ce cas, simule l'apparition de la rougeole. Elles se présentent alors sous la forme de papules veloutées, séparées les unes des autres par des intervalles de peau saine. Elles peuvent ne se montrer qu'en des points limités du tégument, soit au niveau des membres (plis de flexion) soit au niveau du tronc. (Ribierre. Obs. V).

3) *Erythème scarlatiniforme*. Il se présente sous forme de plaques rouges semblant constituées par un piqueté confluent, apparaissant aux membres, puis au tronc. Il est rare dans cette forme. Dopter en signale un cas observé par lui.

4) *Eruption purpurique*. L'éruption se manifeste alors par des taches de purpura, véritables pétéchie, constituées par des éléments rouges, à contours irréguliers, ne s'effaçant pas sous le doigt et passant par toutes les couleurs des extravasats sanguins. Le plus souvent, elle ne se présente pas à l'état pur, mais mêlée à une éruption d'un autre type,

érythème papulo-noueux par exemple comme dans notre observation II. et III. et dans l'observation V. de RIBIERRE.

5) *Taches rosées*. LIEBERMEISTER, BRAY, ZEISSLER et RIEDEL, P. L. MARIE, MORPUGO et FERRIO, les ont signalées chez leurs malades. Siégeant sur l'abdomen et les membres, elles s'effacent sous la pression du doigt et simulent à s'y méprendre la roséole typhique.

6) *Eruption herpétique*. Elle est rare, se réduisant généralement à quelques vésicules isolées qui se localisent au pourtour des lèvres, aux ailes du nez, au lobule de l'oreille.

III. *Les douleurs articulaires* peuvent manquer au cours d'un accès particulier, mais ne font jamais défaut au cours de l'évolution entière de la septicémie. Elles apparaissent au début de l'accès, s'exacerbent avec la montée fébrile et siègent de préférence au niveau des articulations du genou, du coude, du cou de pied et du poignet. Habituellement légères et transitoires, elles portent un jour sur un article, l'autre jour sur un autre. Dans la grande majorité des cas de méningococcémie pseudo-palustre publiés, les articulations ne furent le siège ni de gonflement ni d'épanchement. Cependant Netter, dans son observation de 1917, signale du gonflement de l'articulation tibio-tarsienne. OETTINGER, P.-L. MARIE et BARON avaient observé déjà « une fluxion du genou » survenue au cours d'un accès chez leur malade. RIBIERRE a constaté des phénomènes de périarthrite avec rougeur et empâtement (Obs. II et III), et même de l'hydarthrose (Obs. VI).

A côté de ces douleurs articulaires, il convient de faire une place aux douleurs osseuses, spontanées ou provoquées par la pression, siégeant à la face antérieure du tibia (BRAY), ou au niveau du tiers inférieur de la cuisse (LEMIERRE et LANTUÉJOL), où à la région lombaire. Ces douleurs dont l'exacerbation va de pair avec le redoublement d'intensité de l'éruption, accompagnent la poussée fébrile et disparaissent presque complètement lors de l'apyrexie. Douleurs osseuses et arthralgies firent défaut dans un cas de Bezançon (Obs. I).

ÉVOLUTION - FORMES CLINIQUES

Dans les cas qu'il nous fut donné d'observer et dans la majorité de ceux décrits par les divers auteurs, le début de la méningococcémie pseudo-palustre se montra comme franchement septicémique, caractérisé par la triade symptomatique que nous venons d'exposer.

Parfois, ces phénomènes infectieux constituaient à eux seuls toute la maladie, au cours de laquelle on ne voyait jamais apparaître de localisation méningée : c'était la *forme septicémique pure*.

Plus souvent après la période des oscillations thermiques du début, on voyait survenir un épisode méningé, qui, à son tour, dominait par des signes propres tout le tableau clinique de l'affection : c'était la *forme à localisation méningée tardive*.

Dans quelques cas assez rares, le malade entraît à l'hôpital avec des symptômes d'une méningite cérébro-spinale évidente, et quand cette dernière avait cédé au traitement, s'installait une septicémie qui évoluait seule pendant un temps plus ou moins long : c'était la *forme à localisation méningée initiale*.

Enfin, on a signalé des reprises des phénomènes septicémiques, survenant après une localisation méningée, consécutive elle-même à une première période d'accès intermittents : c'était une *forme à rechutes*.

I. *Forme septicémique pure*. Les cas où l'infection du sang ne s'accompagne à aucun moment de l'apparition d'une méningite cérébro-spinale sont relativement rares. Cependant les observations de MONZIOLS et LOISELEUR, de CHEVREL et BOURDINIÈRE, de MORPURGO et FERRIO, de BRAY, de ZEISSLER et RIÉDEL, de LIEBERMEISTER, de RIBIERRE (Obs. I-VI-VII), évo-

luent autour de cas semblables. Nous avons pu également observer une de ces formes que nous relations dans notre observation III.

L'affection est essentiellement caractérisée par des accès de fièvre intermittente avec éruptions et arthralgies. Ces accès peuvent parfois présenter des alternatives d'accalmie et de reprises, on peut les voir s'espacer au déclin de la maladie, comme si les décharges microbiennes se raréfiaient, en même temps que s'atténuait la virulence des germes infectants. Sa durée est variable. Elle fut de 20 jours dans l'observation de MONZIOLS et LOISELEUR, de 37 jours dans celle de CHEVREL et BOURDINIERE, de 75 jours dans le cas de MORPURGO et FERRIO, de 3 mois chez le malade de BRAY, de 3 mois et demi chez celui de ZEISSLER et RIEDEL, de 4 mois chez celui de LIEBERMEISTER, de 130 jours, 40 jours et 100 jours dans les trois cas de RIEBIERRE, HEBERT et BLOCH, de 83 jours chez le sujet de notre observation III. La guérison semble la terminaison la plus fréquente. Elle survint chez huit des dix malades signalés.

Formes à localisation méningée. La localisation méningée est relativement très commune. La plupart des auteurs l'ont signalée. (OETTINGER, P.-L. MARIE et BARON, P.-L. MARIE, BEZANÇON et GUSMAN, LANCELIN, COLARD, RIBIERRE, HEBERT et BLOCH, BOURGES, ROUILLER et JOBARD) et ce fut souvent d'ailleurs la méningite qui apporta au clinicien la clef de l'énigme dans laquelle il se débattait en présence des accès pseudopalustres du début. Selon que l'atteinte méningée apparaît au bout d'un temps plus ou moins long de septicémie ou qu'elle survient dès le début, résumant toute l'affection primitive dans sa séméiologie propre, en attendant qu'elle cède la place à une septicémie à accès intermittents, nous aurons :

Une forme à localisation méningée tardive ou une forme à localisation méningée initiale.

II. *Forme à localisation méningée tardive.* Elle englobe dans son cadre environ la moitié des cas déjà connus. (20 sur 40). Toute la période de début, et toute la période de sep-

ticémie préméningitique sont identiques à la forme septicémique pure. Nous ne le décrivons donc pas à nouveau.

L'apparition de la localisation méningée au cours de la méningococcémie pseudo-palustre est assez variable : NETTER l'a signalée au 15°, au 21° et au 26° jour chez ses malades. P.-L. MARIE au 26°, au 37° et 70° jour. BONNEL et JOLTRAIN au 28° et au 40°. SALOMON au 60° et dans notre observation 1 elle survint au 62° jour.

Le début des phénomènes méningés est fort variable également. Il est brusque avec des symptômes très nets dans certains cas : céphalée intense, vomissements, raideur de la nuque signes de Kerning et de Brudzinski (P.-L. Marie, Netter, Challamel). Dans d'autres cas plus rares les symptômes méningés sont très atténués ; ils n'apparaissent qu'à l'état d'ébauche et la méningite demande à être recherchée par une exploration minutieuse et répétée du malade. C'est ainsi que guidés par une raideur de la nuque extrêmement légère BONNEL et JOLTRAIN avaient l'idée de faire une ponction lombaire qui orientait définitivement leur diagnostic. C'est ainsi également que seule la tension anormale d'une fontanelle chez un nourrisson incita NETTER à pratiquer une ponction rachidienne qui l'éclaira pleinement. Dans l'observation de SERRE et BRETTE la ponction lombaire fut faite seulement parce que le malade présentait une très légère raideur du tronc au moment des accès fébriles.

Cette méningite cérébro-spinale, consécutive à une septicémie pseudo-palustre est ordinairement légère et de courte durée. Elle cède rapidement au traitement par le sérum lorsque celui-ci est institué convenablement, et elle termine définitivement la méningococcémie, qui, habituellement ne reparait pas. Le liquide céphalo-rachidien qui, en période septicémique serait hyperalbumineux, mais limpide et stérile, est louche, hypertendu et contient des microbes quand sont apparus les signes méningés. LANCELIN, à propos de son observation de 1917, a insisté sur ces alternatives qu'il avait pu, à diverses reprises, mettre en évidence chez son malade. L'état général se maintient bon durant la période de septi-

cémie, malgré les accidents méningés, ils s'accompagnent souvent d'une aggravation subite et profonde de l'état général et d'un amaigrissement considérable.

III. *Forme à localisation méningée initiale.* Dans l'observation de LANCELIN on constate chez son malade lors de son entrée à l'hôpital l'existence d'un grand syndrome méningé : Céphalées avec frissons, rachialgie, température à 40°, signe de Kernig très net raideur de la nuque et des membres, attitude en chien de fusil, vomissements bilieux, délire, coma. » Dix jours après, alors que les signes méningés se sont considérablement améliorés, s'installe une fièvre à allure intermittente revêtant l'aspect d'une fièvre paludéenne à type tierce qui dure une quinzaine de jours, puis se termine par la guérison. Dans le cas, à peu près identique rapporté par BRULE, la septicémie se prolongeait 65 jours, malgré un traitement des plus énergiques .

IV. *Forme à rechutes.* Nous en retrouvons la description dans l'étude de OETTINGER, P.-L. MARIE et BARON, qui observèrent chez le même sujet deux atteintes de méningite, la première survenant après une période de septicémie pseudo-palustre, la deuxième intercalée entre deux phases de cette même septicémie. Cette forme est relativement rare.

PRONOSTIC

La méningococcémie pseudo-palustre comporte en général un pronostic relativement bénin. Dans la plupart des observations, on insiste sur le fait que, durant les périodes d'apyrexie, l'état général des malades est excellent, et qu'ils demandent à se lever et à s'alimenter. Ils ne semblent pas, du moins pendant longtemps souffrir des méfaits de l'infection qu'ils présentent. Les malades de SALOMON, de MONZIOLS et LOISELEUR, ont d'ailleurs guéri en l'absence de tout traitement spécifique. Dans certains cas, cependant, sous l'influence de la prolongation de l'infection, la cachexie peut s'établir peu à peu, et le malade finit par succomber, mais c'est une éventualité exceptionnelle. Enfin, il faut tenir

compte d'un cas particulier de localisation dont le siège peut comporter une réserve dans le pronostic, notamment d'une endocardite (RIBIERRE, HEBERT et BLOCH) ou d'une complication méningée. Cette dernière, habituellement assez bénigne, peut céder au traitement rapidement, mais parfois elle peut prendre une sévérité plus grande qui assombrit l'avenir. Dans la forme septicémique pure il faudrait faire quelques réserves lorsque le malade présenterait des lésions purpuriques, traduisant un état infectieux plus grave.

DIAGNOSTIC

A. Diagnostic positif.

Les seuls moyens cliniques sont parfois impuissants à établir avec assurance le Diagnostic de « Méningococcémie à forme pseudo-palustre », et la rareté même de cette affection peut faire redouter au médecin de s'aiguiller dans une mauvaise voie. Cependant, le clinicien qui aura connaissance de la triade sytômatique que nous avons exposée, aura presque nécessairement l'attention attirée vers ce type de septicémie méningococcique et ne demandera plus au laboratoire que la confirmation de son diagnostic.

Nous avons étudié déjà les caractères spéciaux des accès intermittents, leur mode de début variable : lent et insidieux jusqu'au premier grand frisson, dans certains cas, brutal et soudain au contraire dans certains autres. Nous avons vu ensuite ces accès se répéter à intervalles à peu près réguliers et prendre le masque soit de la fièvre quotidienne, soit de la fièvre tierce du Paludisme. Nous avons observé les trois stades de l'accès lui-même : période de frissons, période de chaleur, période de sueurs ; nous avons vu en même temps apparaître des éruptions de types divers : papulo-nouveaux dans la majorité des cas érythémateux, purpurique, morbiliforme et scarlatiniforme dans d'autres. Nous avons vu survenir également des arthralgies, localisées de préférence au genou, à l'articulation tibio-tarsienne, au coude, au poignet, et parfois à l'épaule ne déterminant généralement aucune modification de l'article et ne persistant que peu après la défervescence.

Nous avons ensuite suivi l'évolution et parfois les mêmes

accès se répétant, ne nous ont apporté aucun nouvel élément de diagnostic. Le plus souvent, cependant, nous avons vu, au bout d'un temps variable apparaître brutalement une méningite, qui, avec ses signes plus nets, plus impressionnants et plus connus, venait nous apporter un sérieux appoint en nous incitant à rejeter sur le germe qui la provoquait, la cause de la septicémie qui l'avait précédée.

On peut donc, cliniquement, soupçonner la méningococcémie pseudo-palustre. On ne peut l'affirmer absolument que lorsque le laboratoire a permis d'isoler le méningocoque dans le sang.

1) *Recherche du méningocoque dans le sang.* Dans la septicémie méningococcique le germe spécifique siège, avant tout dans la circulation sanguine. C'est donc à l'hémoculture, à l'ensemencement du sang sur l'un des milieux qui lui conviennent, qu'il faut recourir dans tous les cas.

Mais pour que l'hémoculture réussisse, il est nécessaire de prendre certaines précautions indispensables. Elle fut tentée sans succès dans l'observation II de BONNEL et JOLTRAIN, et divers auteurs ont également signalé qu'une hémoculture fut pratiquée, mais qu'elle demeura négative. C'est que la présence de l'agent pathogène dans la circulation générale peut être intermittente et passagère et pour cette raison, une hémoculture n'a de chances de réussir qu'à la condition expresse d'être pratiquée avec du sang prélevé au moment d'un paroxysme fébrile. P. MARIE a signalé en effet (Société Médicale des Hôpitaux, 9 février 1917). des cas de méningococcémie au cours desquelles, une hémoculture, après avoir été négative dans l'intervalle des accès fébriles, devenait positive au moment d'une ascension thermique, quelques jours après.

L'ensemencement lui-même demande à être fait sur les milieux les plus favorables au germe en cause. On sait, en effet, que le méningocoque, aérobie strict éprouve les plus grandes difficultés à cultiver dans les milieux artificiels, surtout quand il est récemment issu de l'organisme. Il exige, au moins dans les premières générations des milieux addi-

tionnés d'albumine humaine ou s'en rapprochant le plus possible. On emploiera dans ce but surtout les liquides d'ascite et de pleurésie, ou l'albumine d'œuf, le sérum de bœuf ou de mouton. Nous ne reviendrons pas sur l'énumération des divers milieux que nous avons faite déjà, ni sur la température qui convient le mieux au germe en question. Faute d'avoir pensé à observer ces précautions dans le choix de leurs milieux de culture, RIBIERRE, HEBERT et BLOCH ont vu toutes les hémocultures de leurs premiers cas rester négatives. Le sang fut en effet ensemencé sur bile, et nous savons, grâce aux travaux de NEUFELD, de NICOLLE et ODIL-BEY, de JUNGANO, que la bile de lapin et la bile de bœuf possèdent sur une émulsion de méningocoques, le même pouvoir bactériolytique que sur le Pneumocoque et le Gonocoque. Enfin, même en utilisant les milieux les plus appropriés, SERR et BRETTE n'ont jamais pu isoler le méningocoque et toutes leurs cultures sont demeurées stériles. Peut être faut-il incriminer une fragilité spéciale du germe dont la première culture se montre souvent difficile à obtenir malgré toutes les précautions, ainsi que l'ont montré NETTER et SALANIE.

2) *Identification du méningocoque.* Après avoir isolé le germe pathogène, il est nécessaire de bien l'identifier pour se mettre à couvert de toute cause d'erreur. Morphologiquement, biologiquement, nous savons déjà avoir affaire au méningocoque.

a). *Milieux sucrés.* Pour plus d'assurance, nous contrôlerons sa nature en le mettant en présence des milieux sucrés tourne-solés. Nous verrons ainsi la culture des germes virer au rouge les milieux glucosés et maltosés, alors qu'elle ne déterminera aucune modification sur les milieux levulosés. Il n'y aura plus désormais aucun doute : Le Diplocoque que nous avons isolé est bien le méningocoque.

b). *Agglutination.* Mais quel méningocoque ? C'est à l'agglutination par les sérums spécifiques de chaque espèce que nous allons le demander, et nous reporterons le diplocoque infectant découvert au type de méningocoque auquel

correspondra le sérum : Types A., B., ou C. Cette identification trouvera son application pratique, lorsqu'il s'agira d'établir un traitement sérique.

Recherche du Méningocoque dans le Mucus rhino-pharyngé. Il sera de plus, intéressant de rechercher le germe pathogène dans le cavum, où, comme nous l'avons vu déjà, il peut se localiser au début de l'infection. Un prélèvement aseptique, pratiqué avec un écouvillon d'ouate stérile sera faite dans le rhino-pharynx. On pourra ensuite pratiquer un examen direct du mucus retiré, en colorant les frottis par la méthode de Gram composée ou bien on l'ensemencera sur gélose-ascite dans des boîtes de Pétri et on examinera les germes de la culture. Dans notre observation III, l'examen du mucus rhino-pharyngé fut pratiqué à 3 reprises différentes. Alors que l'hémoculture se montrait franchement positive, en 24 heures, d'abord, puis en 48 heures par la suite, l'ensemencement du cavum demeura toujours obstinément stérile. NETTER cependant a obtenu ainsi des résultats importants et RIBIERRE trouva toujours dans le rhino-pharynx les mêmes germes que ceux circulant dans le sang.

Recherche du Méningocoque au niveau des taches purpuriques. C'est encore un élément de diagnostic qu'il ne faudra pas négliger, surtout quand l'hémoculture aura été négative. On choisira de préférence une tache purpurique avec vésiculation. La vésicule sera ponctionnée à l'aide d'une pipette capillaire stérile et le liquide étalé sur une lame sera coloré par la méthode de Gram composée. L'examen de ce frottis montrera, en cas de méningococcémie la présence de méningocoques intra ou extra-cellulaires, Gram négatifs. NETTER et SALAME ont insisté sur cette recherche qu'ils pratiquent en examinant le liquide de suintement obtenu par scarification et grattage de la lésion purpurique.

Procédés indirects de diagnostic. Lorsque le méningocoque n'a pu être isolé soit dans le sang, soit dans les diverses humeurs susceptibles de le détenir, on peut encore avoir recours à un séro-diagnostic soit par agglutination, soit par déviation du complément. Ces deux méthodes permettent d'une

part de démontrer la présence du méningocoque, d'autre part de déterminer l'espèce auquel appartient ce dernier. Il faut bien savoir cependant que ces réactions ne seront positives qu'au huitième ou dixième jour de l'infection. NETTER en 1909 a pu ainsi diagnostiquer une septicémie méningococcique par la recherche de l'agglutination dont le taux s'élevait au chiffre énorme de 1 pour 400. LEMIERRE et LANTUEJOUL ont également utilisé ce procédé dans un cas où l'hémoculture s'était montrée négative et où l'examen direct du liquide vésiculaire des taches purpuriques n'avait donné aucun résultat.

Modifications du liquide céphalo-rachidien. Dans la septicémie méningococcique pseudo-palustre pure le liquide céphalo-rachidien est limpide et stérile. Cependant on peut déjà mettre en évidence une augmentation nette de l'albumine (0,30 à 0,40 pour 100) une leucocytose modérée, mais anormale comprenant une assez forte proportion de polynucléaires, tous signes traduisant une irritation méningée aseptique.

Modifications du sang. Il nous faut enfin signaler la polynucléose sanguine neutrophile qui accompagne les accès. AUBERTIN dans le cas de P.-L. MARIE l'avait montrée déjà et RIBIERRE, HEBERT et BLOCH l'ont retrouvée chez leurs malades, même dans le liquide séreux provenant de la piqûre d'un élément d'érythème nouveau.

B. Diagnostic différentiel

En présence de l'allure intermittente que revêtent les accès dans le type de Méningococcémie qui nous intéresse, il est une pensée qui s'offre naturellement à l'esprit du clinicien : C'est celle du Paludisme. On retrouve en effet dans cette dernière infection, les trois mêmes stades qui caractérisent l'accès méningococcique : frissons, chaleur, sueurs. On retrouve cette sensation d'euphorie qui le suit lorsque la température est revenue à la normale. On peut voir parfois l'accès paludéen s'accompagner d'érythèmes morbilliforme ou scarlatiniforme et RATHERY et LEVY ont même signalé une érup-

tion purpurique concomitante d'un accès paludéen. L'apparition d'une méningite ne peut suffire non plus à réformer cette première impression, car PAISSEAU et LEMAIRE, puis de MASSARY ont montré récemment l'existence possible d'une méningite palustre.

Cependant, l'infection paludéenne a toujours un début brutal et se révèle d'emblée par les accès fébriles. De plus, l'état général du paludéen est vite touché ; il prend vite un teint pâle, anémique et cireux, tandis que le méningococcique résiste bien et donne l'impression de réparer les pertes de son organisme, durant les intervalles apyrétiques. Les accès, chez le premier, se reproduisent avec une régularité constante presque à la même heure, tandis que chez le second, si les accès sont réguliers en apparence, et assimilables au type quotidien et au type tierce, la température prise toutes les trois heures, nous montrerait des écarts sérieux dans leur horaire. Ils sont à prédominance matinale, ou vespérale ou nocturne, mais leur temps d'apparition est variable dans la matinée, la soirée et la nuit. La splénomégalie existe toujours chez le Paludéen. Elle est inconstante chez le Ménin-gococcique, et dans la majorité des cas, l'hypertrophie splénique est modérée. Enfin, le traitement par la quinine bien conduit, si efficace contre l'hématozoaire, se montre d'une efficacité absolue lorsqu'il s'agit du méningococque.

Il est d'autres infections qui peuvent contribuer à faire errer le diagnostic : RIBIERRE, HEBERT et BLOCH ont, en effet, signalé « le cas d'un jeune malade, qui présenta au plus haut degré la triade méningococcique : fièvre intermittente à type palustre, érythèmes noueux, arthralgies. Ultérieurement, signes d'irritation méningée, isolement dans le sang d'un diplocoque Gram-négatif. En attendant l'identification du germe, on pratiqua la sérothérapie anti-méningococcique sans aucun succès. Or, l'étude du germe montra qu'il s'agissait du gonocoque, et la guérison fut obtenue par l'autovaccinothérapie ». Seul ici le laboratoire pouvait faire le diagnostic véritable.

A côté de cette gonococcémie, il faut signaler d'autres in-

fections qui se manifestent par ce même syndrome de fièvre intermittente :

L'endocardite maligne, surtout dans ses formes prolongées, sur lesquelles a insisté DEBRE en 1917, peut en plus de manifestations cutanées et de phénomènes articulaires, donner lieu à des oscillations thermiques rappelant le type quotidien de la méningococcémie. Mais l'examen du cœur, la splénomégalie dont elle s'accompagne, le stéptocoque que l'on découvre habituellement contribuent à fixer le diagnostic. Il faut cependant reconnaître qu'il est parfois extrêmement difficile, la méningococcémie pouvant elle-même déterminer une endocardite, témoins les cas de WARFIELD et WALKER, de BRAY et plus récemment de RIBIERRE, HEBERT et BLOCH. On conçoit, dès lors, que l'examen du cœur ne peut être que d'un faible appoint. Ici encore, le diagnostic bactériologique reste donc le seul qui puisse résoudre le problème.

Les accès de *fièvre bilio-septique*, les accès fébriles traduisant une infection urinaire consécutive à des phénomènes de cystite, de pyélonéphrite, peuvent déterminer également une courbe de température à grandes oscillations, mais leur nature, les symptômes locaux dont elles s'accompagnent, permettent habituellement de les reporter assez vite à leur véritable cause.

La *pyohémie* reproduit aussi des accès fébriles assez semblables au type pseudo-palustre, mais elle s'accompagne le plus souvent de localisations viscérales. Nous avons vu que ces dernières pouvaient être aussi le fait de la méningococcémie, et il faudra encore le diagnostic bactériologique pour lever tous les doutes.

La *syphilis* a été signalée comme pouvant, à l'époque de la roséole surtout, se manifester par un type fébrile intermittent (MURCHISON, THE LANCET, 3 et 10 mai 1879), mais la fièvre cède sous l'influence du traitement spécifique.

La *spirochétose ictéro-hémorragique* pourrait peut-être, dans sa forme anictérique, prêter à confusion. On y observe

des périodes de chaleur, suivies de sudation abondante, mais d'après FAVRE et MATHIEU, elles ne s'accompagnent pas de frissons et ne revêtent pas le caractère intermittent des accès paludéens.

Enfin, *la fièvre des tranchées*, ou fièvre de Volhynie se présente avec des accès intermittents fréquents, mais aussi sans frisson prémonitoire et même sans crise de sudation.

Dans tous les cas, la mise en évidence du germe pathogène spécifique, affirmera le diagnostic.

TRAITEMENT

A. Sérothérapie.

Aussitôt que l'hémoculture est venue confirmer les signes cliniques en démontrant la présence du méningocoque dans le sang circulant, il importe avant tout d'instituer un traitement antiméningococcique spécifique. C'est donc à la sérothérapie que nous aurons recours.

1) *Quel sérum faut-il employer ?* Tout d'abord, tant que le germe en cause n'aura pu être exactement identifié et reporté à l'un des types A, B ou C, le seul sérum à employer est le sérum polyvalent qui s'adresse au plus grand nombre possible de races de méningocoques. NETTER a montré que son emploi était logique et nécessaire dans ce cas surtout. P. L. MARIE a signalé les bons effets obtenus grâce à lui dans un cas où le germe ne put être identifié, durant toute l'évolution de l'affection. Cependant, dès que l'identification aura pu être faite, il sera indiqué de recourir au sérum antiméningococcique, spécifique vis-à-vis de la race déterminée; car, selon l'expression de DOPTER « trop de polyvalences doivent faire redouter une moindre valence », c'est-à-dire une moindre efficacité, les sérums polyvalents pouvant ne pas contenir une proportion suffisante d'anticorps correspondant au type microbien en cause. C'est ce que RIBIERRE, HEBERT et BLOCH ont pu noter dans leur observation I. Leur malade infecté par un paraméningocoque (type B de NICOLLE) vit ses accès diminuer d'intensité sous l'influence du sérum polyvalent, mais ce dernier demeura impuissant à les faire disparaître, malgré une dose assez élevée répartie en trois séries de cinq injections de 40 cm³. Le sérum antiméningococci-

que B employé par la suite, amena une guérison complète et définitive en cinq injections de 20 cm³.

2) *A quelle dose faut-il l'employer ?* Il ne semble pas qu'il y ait ici de règle bien fixe et les divers auteurs ont obtenu des résultats avec des doses très variables. SERR et BRETTE ont vu 80 cm³ de sérum suffire pour faire disparaître en une semaine un état infectueux qui, bien qu'atténué, durait depuis plusieurs mois. BEZANÇON et GUSMAN n'obtinrent de résultats qu'après injection de 250 cm³ de sérum. Il en fallut 470 cm³ dans le cas de P.-L. MARIE. NETTER en a injecté des doses considérables sous la peau, sans pouvoir limiter sérieusement la durée de l'infection et BRULÉ dans son cas rapporté en 1918 n'en a pas injecté moins de *deux litres* par la même voie avant de voir la température revenir à la normale.

En réalité, la question de doses est sans doute, comme le pense RIBIERRE, moins importante que la question de spécificité et que la voie d'introduction.

3) *Quelle voie d'introduction faut-il choisir ?* Il semble qu'il faille, ici, faire une distinction entre les formes de méningococcémie pseudo-palustre qu'on peut avoir à traiter.

a) *S'agit-il de septicémie pure sans méningite concomitante ?* C'est la voie générale que l'on empruntera et le sérum sera injecté soit sous la peau, soit dans les muscles soit dans les veines selon la gravité de l'infection à laquelle nous aurons affaire.

S'il faut agir vite, on pourra s'adresser à la voie intra-veineuse, qui, entre les mains de CHEVREL et BOURDINIÈRE donna d'excellents résultats, mais NETTER la considère comme dangereuse en raison des accidents anaphylactiques qu'elle peut entraîner chez des sujets qu'une longue durée d'infection a mis en état d'hypersensibilisation. Cette voie fut utilisée dans notre obs. III — sans grand succès d'ailleurs — mais il semble qu'en employant la méthode anti-anaphylactique de BESREDKA, les craintes d'accidents puissent être considérablement diminuées.

Le plus souvent, dans ce type de septicémie pure, on

utilisera seulement la voie musculaire ou sous-cutanée. LEMIERRE et LANTUÉJOUL, dont le malade présentait une infection depuis trois mois, virent, sous l'influence de six injections sous-cutanées de sérum de 40 cm³ chacune, pratiquées pendant six jours de suite, la septicémie céder complètement et définitivement.

Enfin, même dans ces cas de septicémie pure, NETTER a obtenu des guérisons à la suite d'injections intra-rachidiennes. RIBIERRE, HÉBERT et BLOCH, dans leur obs. III, signalent « qu'une longue septicémie fut guérie instantanément, par l'injection de trois petites doses de sérum anti-méningococcique intra-rachidien ». (30 cm³ au total). Ils obtinrent la même guérison rapide dans leur obs. IV avec une dose de 30 cm³ intra-rachidien et deux doses sous-cutanées.

Pour certains, cette méthode aurait l'avantage de pouvoir prévenir l'éclosion tardive d'une méningite. Pour d'autres, au contraire (FLEXNER et AMOSS, AUSTRIAN, qui se basent sur des études expérimentales pratiquées chez le singe, ces injections pourraient déterminer « par une méningite irritative ainsi provoquée un appel de méningocoques provenant de la circulation sanguine ». A vrai dire, il ne semble pas que la crainte inspirée par ces faits expérimentaux soit justifiée, car aucun fait de ce genre ne paraît s'être produit chez l'homme. Ils sont néanmoins de nature à mettre en garde contre une semblable éventualité, et c'est pourquoi, chez notre malade de l'obs. I, nous avons hésité à pratiquer ces injections intra-rachidiennes, durant la période de septicémie.

b) *S'agit-il d'une septicémie avec localisation méningée ?*
Il faut ici combiner les injections par voie rachidienne et par voie générale. BLOCH et HÉBERT ont fait remarquer en 1918, que lorsqu'une septicémie accompagne une méningite, les injections intra-rachidiennes font bien rétrocéder les lésions méningées (le liquide céphalo-rachidien redevient clair et limpide), mais les accès qui caractérisent la septicémie ne semblent pas influencés, et l'hémoculture demeure positive.

Ils pensent, dès lors que, en dehors des accès fébriles intermittents, le méningocoque loge dans des gîtes paraméningés, pouvant irriter la méninge et l'ensemencer pour donner lieu à des méningites secondaires. Ce seraient ces « gîtes » qui, non, ou peu impressionnés par la sérothérapie intra-rachidienne pourraient donner lieu parfois à des rechutes, dans certains cas de méningites, en apparence stérilisées par le sérum.

Aussi, ces auteurs estiment-ils qu'il est nécessaire d'adjoindre la sérothérapie par voie générale à la sérothérapie par voie rachidienne, l'une permettant d'atteindre les gîtes à méningocoques qui pourraient se trouver en dehors des méninges, l'autre permettant d'agir sur des lésions ménigées en évolution. D'après les auteurs américains (AMOSS et EBERSON) cette méthode aurait en outre l'avantage de contribuer à diminuer la rapidité du passage du sérum de la cavité rachidienne dans la circulation, et de permettre ainsi aux méninges un contact plus prolongé avec ce dernier. Les injections par voie générale peuvent être, comme précédemment, soit intra-veineuses, s'il y a urgence à une intervention rapide, soit intra-musculaires dans les formes moins sévères, soit sous-cutanées dans les formes plus légères.

B. *Bactériothérapie.*

Elle date seulement, dans le traitement de la méningococcémie, du jour où, BODIN et WEISSENBACH, ne voyant survenir aucune amélioration sous l'influence de la sérothérapie, et celle-ci déterminant des accidents anaphylactiques graves, eurent l'idée d'injecter à leur malade une émulsion microbienne préparée avec les germes mêmes du malade, tués par chauffage. Cette vaccinothérapie, aidée d'un abcès de fixation fut dans les trois cas de ces auteurs suivie d'une guérison rapide.

Dans leur obs. I (1915) ils injectent 100, puis 200, puis 400 millions de microbes. Le malade se cachectisant, ils injectent 2 cm³ d'essence de térébenthine sous la peau. L'abcès

se forme ; il est incisé et la température qui, depuis 40 jours oscillait quotidiennement entre 37° (matin) et 40° (soir) tombe définitivement le lendemain. Dans leur seconde observation, une injection de 350 millions de germes, tués par chauffage à 55° pendant une demi-heure, est suivie d'une amélioration nette. Une deuxième injection faite cinq jours après (500 millions de germes) amène une amélioration considérable. Quatre jours plus tard, une troisième injection de 700 millions de germes, suivie d'un abcès de fixation provoque la guérison. D'après BOLDIN et WEISSENBACH, la vaccinothérapie et l'abcès de fixation peuvent se compléter, la première préparant le terrain à l'action brutale et déterminante de l'abcès de fixation.

MERY et GIRARD recoururent également à cette méthode dans un cas de septicémie à forme intermittente, consécutive à une méningite compliquée d'otite. La sérothérapie intrarachidienne, puis intra-musculaire ne fut suivie d'aucun résultat. Après injection de 250, 500 millions, 1, 2, puis 3 milliards de Méningocoques provenant du malade lui-même, les lésions méningées furent améliorées, la fièvre baissa peu après, la défervescence s'effectuant en lysis, et il ne resta comme séquelle que la surdité de l'oreille préalablement atteinte.

Dans les faits qui précèdent, la vaccination fut appliquée par voie sous-cutanée. A. COLARD, après des expériences déjà faites avec le vaccin anti-dysentérique, l'employa en injections intra-veineuses, à doses faibles, progressivement croissantes, de préférence aux doses massives d'emblée. Tous les quatre jours, il injectait dans les veines un centimètre cube d'auto-vaccin contenant 50.000, puis 100.000, puis 200.000 germes.

Plus récemment, SERGENT, PRUVOST et BORDET ont rapporté en 1920, l'observation d'un malade atteint de septicémie méningococcique à type pseudo-palustre qui, après avoir résisté à la sérothérapie sous-cutanée fut guéri à l'aide d'un stock-vaccin.

En 1921, enfin, BOURGES, ROULLER et JOBARD signalaient une autre méningococcémie de la forme à septicémie pseudo-

palustre, sans localisation méningée, traitée par vaccinothérapie et abcès de fixation. Il fut fait une première injection d'auto-vaccin le 12 mai de 250 millions de germes, une deuxième le 13 mai et une troisième le lendemain, chacune de 500 millions de germes. Le 16, le 17, le 18, le 19, le malade reçut une 4^e, 5^e, 6^e et 7^e injection de 800 millions. La température qui avait commencé à décroître le 14 mai, atteignait 37° le 16 pour ne plus remonter.

Nous rapportons également dans notre obs. III, un cas de septicémie méningococcique à type pseudo-palustre, sans méningite consécutive dans laquelle, sous l'influence de la sérothérapie intra-veineuse, la courbe thermique parut s'améliorer sans que les accès ne semblent modifiés dans leur apparition quotidienne. La septicémie ayant débuté le 2 janvier, l'affection ayant pu être observée à partir du 13 février, on fit, du 19 février au 17 mars, un traitement par le sérum anti-méningococcique intra-veineux. N'obtenant pas les résultats désirés, on recourut à l'auto-vaccinothérapie. Le 17, on injecta d'emblée sous la peau un milliard de germes ; le 21 mars : deux milliards ; le 23 mars : deux milliards et le 25 : quatre milliards. Il ne semble pas que des doses aussi fortes de vaccin aient été tentées jusqu'ici. Les injections ne furent d'ailleurs suivies d'aucune réaction, la température tombait dès la deuxième injection et les accès ne sont pas reparus.

C. *Abcès de fixation.*

Après les heureux résultats de la tentative de BODIN et WEISSENBACH, ayant associé l'injection d'essence de térébenthine sous-cutanée au traitement par le vaccin, divers auteurs suivirent la même méthode. Il est hors de doute que la production des abcès de fixation a été dans la majorité des cas où on l'a employée, suivie d'effets très encourageants, mais ces abcès n'ayant pas été réalisés par les auteurs à l'exclusion de tout autre traitement, il est difficile de se prononcer sur leur valeur individuelle. Ils furent employés dans notre obs. I, associés à la sérothérapie, et dans notre obs. III comme adjuvants de la bactériothérapie.

D. *Autres traitements.*

Les injections de quinine, d'argent ou d'or colloïdal, semblent être tout au plus des méthodes adjuvantes qui n'ont pas paru abaisser notablement la mortalité dans les cas traités.

Reprenant l'idée qu'avait eu BATTEN en 1915, en injectant dans les muscles du *Salvarsan*, RIBIERRE, HÉBERT et BLOCH tentèrent dans leur observation VI un traitement par le novarsenobenzol. Ils injectèrent dans les veines « des doses croissantes de 0,15 à 0,30, distantes de 2 à cinq jours ». Après injection de 1 gr. 65, en un mois, les accès s'espacèrent et disparurent. Malheureusement, c'est là un cas unique, pour lequel manquait le contrôle bactériologique, et dans d'autres cas, le novarsenobenzol, employé, il est vrai, à doses moins régulières et moins répétées, n'a pas paru agir avec la même efficacité.

CONCLUSIONS

I. La méningococcémie est une maladie infectieuse d'ordre général, due à un germe pathogène spécifique : le méningocoque. Son expression la plus habituelle qui la résume longtemps tout entière est la *méningite cérébro-spinale*. Cependant, elle peut se traduire uniquement par des *manifestations viscérales* (hémothorax, congestion pulmonaire, pleurésie, endocardite). Elle peut prendre l'aspect d'une *septicopyohémie* avec suppurations multiples (articulaires, oculaires, etc...) Elle peut enfin se présenter comme une septicémie à fièvre intermittente : c'est la *forme pseudo-palustre* que nous étudierons.

II. La méningococcémie à forme pseudo-palustre affecte de préférence des sujets jeunes ou adultes, hommes ou femmes malgré son apparente prédilection pour l'homme. Elle est due au méningocoque dont tous les types peuvent lui donner naissance.

III. Elle se caractérise par une triade symptomatique qui ne fait jamais défaut ; 1) *fièvre intermittente* avec accès simulant des accès palustres — d'où son nom — et comme ces derniers présentant les stades de frissons, chaleur et sueurs ; 2) *éruptions*, d'aspect variable : papulo-noueuses, le plus souvent purpuriques, érythémateuses, morbilliformes, scarlatiniformes parfois ; 3) *arthralgies*, localisées au genou, à l'articulation tibio-tarsienne, au coude, au poignet, sans modification de l'articulation atteinte, apparaissant peu avant l'accès persistant peu après.

IV. Elle peut évoluer jusqu'au bout comme septicémie pure sans présenter jamais aucune localisation méningée. Elle peut se compliquer d'une méningite survenant brusquement, se manifestant par des signes plus ou moins nets, disparaissant rapidement après traitement spécifique. Elle peut n'apparaître que consécutivement à une méningite initiale, et elle peut enfin présenter des reprises après une atteinte

méningée, consécutive elle-même à une première phrase septicémique.

V. Son pronostic est habituellement bénin. Cependant, il faut tenir compte pour l'établir des localisations possibles, tant viscérales (endocardite) que méningées et de leur gravité propre.

VI. Le diagnostic est basé sur les signes cliniques, renforcés des résultats bactériologiques : hémoculture, identification du germe en cause par fermentation des milieux sucrés et agglutination en présence des anti-sérums A B ou C. La recherche du méningocoque peut être faite dans le mucus rhino-pharyngé, dans la sérosité vésiculaire des lésions purpuriques. Le sérodiagnostic par agglutination ou fixation du complément peut être utile.

VII. Il importe de distinguer cette affection du paludisme, de la fièvre bilio-septique, de l'endocardite maligne, de la pyohémie, de la syphilis à l'époque de la roséole dans certains cas, de la spirochetose ictéro-hémorragique, de la fièvre des tranchées ou fièvre de Volhynie.

VIII. Le traitement peut s'adresser à la *sérothérapie*. Il faut autant que possible choisir le sérum spécifique du méningocoque découvert, l'injecter selon les cas, par voie générale ou par voies rachidienne et générale combinées, à doses variables selon la septicémie, sa durée, sa gravité. La *bactériothérapie* donne de bons résultats lorsqu'échoue le traitement précédent ou que des accidents anaphylactiques graves et répétés font rejeter son emploi. On peut lui adjoindre l'*abcès de fixation*. Les autres traitements, ou bien sont inconstants dans leurs effets (novarsénobenzol) ou, bien ne peuvent être considérés que comme adjuvants (collargol, électrargol).

Le Doyen,
ROGER.

Vu : Le Président de Thèse,
CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPEL.

BIBLIOGRAPHIE

- AIMÉ ET CHÉNÉ. — Contribution à l'étude de la septicémie prolongée (type pseudo-palustre) dûe à un germe voisin du méningocoque. *Paris-Médical*, 9 février 1918.
- AUSTRIAN. — Bull. Johns Hopkins Hôpital Baltimore, 1918. P. 183. T. XXIV.
- H. L. AMOSS ET F. EBERSON. — *The Journal of. Exp. médecine*, 1^{re} juin 1919. P. 597.
- ANDREVVES. — *The Lancet*, 28 avril 1906. A case of acute méningococcical infection.
- BARRAL, COULOMB ET COUTON. — Un cas de septicémie paraméningococcique traitée par le sérum antiparaméningococcique. *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 20 juin 1912.
- BATTEN. — *The Lancet*, 1915. I. P. 966.
- BAUR, SEVESTRE ET HUTINEL. — Méningococcémie à type de fièvre intermittente, consécutive à une méningite cérébro-spinale. *Annales de Médecine*, décembre 1915.
- BLOCH ET HÉBERT. — Prédominance du paraméningocoque B dans la région de l'Est. *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 1917.
- BLOCH ET HÉBERT. — Résistance du méningocoque au traitement sérique intra-rachidien. Rôle probable des localisations méningées. Nécessité des injections en circulation générale.
- BEZANÇON ET GUSMAN. — Deux cas de méningite cérébro-spinale à forme pseudo-paludéenne. *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 12 octobre 1917.

- BRAY. — Chronic méningococcus septicémia, associated with pulmonary tuberculosis. *The Archives of international Médecine*, septembre 1915.
- BRETTE. — L'infection méningococcique a forme de fièvre intermittente. Thèse de Lyon, 1918.
- BONNEL et JOLTRAIN. — Méningites cérébro-spinales latentes. *Bulletin de la Soc. méd. des Hôpitaux*, 21 janvier 1916. P. 75.
- M. BLOCH ET P. HÉBERT. — Conduite de la sérothérapie anti-méningococcique. *Archives de Méd. et de Pharm. militaires*. Mai 1918. T. L. XIX. N° 5.
- BRULÉ. — Méningite cérébro-spinale et septicémie paraméningococciques. *Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux*. 31 mars 1918.
- BOIDIN ET WEISSENBACH. — La bactériothérapie, médication adjuvante dans certaines formes de méningites cérébro-spinales à méningocoques. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 17 décembre 1915.
- BOURGES, ROUILLER et JOBARD. — Septicémie méningococcique à forme de fièvre intermittente. Traitement par bactériothérapie. Guérison. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1^{er} juillet 1921.
- CANTIERI. — Infezione Meningica senza localizzazioni et Meningita tardiva. *Revista critica de clinica médica*, 10 novembre 1917.
- CHALLAMEL. — Sur un cas de septicémie de nature indéterminée, à forme pseudo-palustre, terminée par méningite, causée par un germe voisin du Méningocoque. *Progrès Médical*, décembre 1917.
- COLARD. — Sur quelques cas de méningococcémies. *Archives Médicales Belges*, 2 février 1919.
- CHEVREL et BOURDINIÈRE. — Septicémie méningococcique à type de fièvre intermittente. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 29 juillet 1909.

DEBRÉ. — *Presse Médicale*, 8 octobre et 17 décembre 1917.

D'AUZE. — Méningococcémie à forme septico-pyohémique,
Th. de Paris 1921.

DOPTER. — 1) Société de biologie, 10 juillet 1909.

2) Différentiation du méningocoque et des germes
similaires. Société de biologie, décembre 1910.

3) L'infection paraméningococcique. *Paris-Médical*,
12 octobre 1912.

4) Différentiation des méningocoques entre-eux.
Société de Biologie, 3 juillet 1914.

5) L'infection méningococcique. Baillière et Fils,
1921.

DOPTER et R. KOCH. — Société de Biologie, 24 octobre 1908.

ESLER et HUNTON. — *The Journal of Med. Research*, et XX,
1909.

FOLLET et SACQUÉPÉE. — Les septicémies en général et les sep-
ticémies méningococciques en particulier. *Presse Médi-
cale*, 20 janvier 1906.

FAROY et MAY. — Septicémie méningococcémique sans mé-
ningite et avec arthrite suppurée. *Bulletin de la Société
Médicale des Hôpitaux*, 24 janvier 1919.

FLEXNER et AMOSS. — *Journal exp. méd. Baltimore* 1917. P. 525,
T. XXV.

FLORAND et FIESSINGER. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 5 juillet
1918, P. 721.

GRUBER. — *Über der Exanthem der Meningokokkenmeningi-
tis. Archiv für Klinische Méd.* C. XVII. 1915.

GOHN. — *Deutsche med. Woch.*, 12 octobre 1916.

W. W. HERRICH. — Infections extra-méningées à méningo-
coques, *Archives of internat. Medicine Chicago*, 15 avril
1919.

HISSARD. — La Méningococcémie à forme pseudo-palustre,
Th Paris, 1919-20. Tome 21. N° 500.

- LIEBERMEISTER. — Meningokokensepsis. *München medicin. Wochenschrift*, 22 septembre 1908.
- LEMIERRE, MAY et PORTRET. — Méningococcémie avec localisation méningée tardive. *Gazette des Hôpitaux*, 2 juillet 1912.
- LAFOSSE. — Manifestations articulaires de la Méningite cérébro-spinale. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 23 avril 1915.
- LEMIERRE et LANTUEJOUL. — Paritidite, orchi-épididymite et thyroïdite au cours d'une septicémie méningée à forme intermittente. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 23 mai 1919.
- LEMIERRE et PIEDELIÈVRE. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 24 février 1922.
- LLOYD. — Sur les facteurs chimiques qui interviennent dans le développement du méningocoque. *Britisch Medical Journal*, 1916, T. II. P. 143.
- R. LANCELIN. — Méningococcémie à caractères de fièvre intermittente au déclin d'une méningite cérébro-spinale grave, avec coma prolongé, purpura généralisé et rechute au 28^e jour. Guérison. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 12 octobre 1917.
- MÉRY et GIRARD. — Guérison par vaccinothérapie sous-cutanée d'un cas de Méningococcémie. *Bull. Acad. de Méd.*, octobre 1915.
- MONZIOLS et LOISELEUR. — Deux cas de méningococcémie sans méningite. *Bull. Soc. des Hôp.*, 25 février 1910.
- P.-L. MARIE. — Deux cas de septicémie prolongée à type pseudo-palustre avec épisode méningé tardif, dus à des germes voisins du méningocoque. Guérison par le sérum anti-méningococcique polyvalent. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 9 février 1917. P. 259.
- MORPURCO et FERRIO. — Septicemia méningococcica senza fenomeni di meningita. *Journal de l'Académie royale de Turin*, juin et septembre 1917.

MERY et GIRARD. — Méningite cérébro-spinale et bactériothérapie. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 11 novembre 1919.

NETTER. — 1) Septicémie méningococcique sans méningite. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 27 juillet 1909.

2) Méningococcie sans méningite. *Bull. Acad. de Méd.*, 21 juillet 1909.

3) Résultats de la sérothérapie anti-méningococcique chez 68 malades. *Archiv. de Méd.*, 27 juillet 1909.

4) *Monde Médical*, 15 février 1914.

5) Fièvre intermittente par septicémie méningococcique, *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 12 octobre 1917.

6) Fièvre intermittente par septicémie méningococcique. *Archives de Méd. des Enfants*, avril 1918.

7) *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 31 mars 1918.

8) Nécessité de l'emploi des sérums anti-méningococciques polyvalents. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 28 juillet 1916. P. 1403.

9) Un cas de méningite cérébro-spinale prolongée. Bons effets des ponctions lombaires pratiquées à 11 reprises. Modifications du liquide. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 28 juillet 1899.

NETTER et DEBRÉ. — 1) Traitement de la Méningite cérébro-spinale suppurée. Bains chauds prolongés. Ponctions lombaires répétées. Collargol. Efficacité du sérum anti-méningococcique. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 11 décembre 1908.

2) *L'infection méningococcique*. Masson et Cie, 1921.

NETTER et DURAND. — Les arthrites suppurées à méningococcus.

1) *Bull. Acad. de Méd.*, 13 avril 1915.

2) *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 9 juillet 1915.

NETTER et SALANIER. — Présence du méningocoque dans les éléments purpuriques au cours de l'infection méningococcique. Société de Biologie, 22 juillet 1916.

- NICOLLE-DEBAINS et JOAN. — Les méningocoques et les sérums anti-méningococciques. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 20 juillet 1917.
- OETTINGER, P.-L. MARIE et BARON. — Septicémie à paraméningocoques avec épisodes méningées à répétition. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 2 mai 1913.
- OLIVE. — Th. de Toulouse, 1919.
- PONTANA. — Il policlinie sez. pratica Roma., 1^{re} janvier 1922.
- PORTRET. — Th. de Paris, 1912.
- PISSAVY, RICHET fils et PIGNOT. — Typhose méningococcique. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 15 décembre 1911. P. 576.
- RIBIERRE, HEBERT et BLOCH. — Méningococcémies sans épisode méningé ou à épisode méningé tardif. Essai de pathogénie. Traitement. *Annales de Médecine*, N° 5, décembre 1919.
- SALOMON. — Berliner Klinik Wochenschrift, 17 novembre 1902.
- SAINTON et MAILLE. — 1) Les arthrites méningococciques ; leur valeur révélatrice des Méningites cérébro-spinales. *Bull. Acad. de Méd.*, 6 avril 1915.
- 2) Méningococcémie à forme atténuée et érythème rubéoliforme. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 23 avril et 14 mai 1915.
- SAINTON et BOSQUET. — 1) Arthrite méningococcique de l'épaule à forme plastique enkylosante. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 17 mars 1916.
- 2) Types cliniques de la septicémie méningococcique. *Journal des Praticiens*, 15 octobre 1915.
- SERRE et BRETTE. — Méningite cérébro-spinale à caractère de fièvre intermittente. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 28 décembre 1917.
- SAINTON. — Les méningococcémies. *Paris-Médical*, 3 août 1918.

- SERGEANT, PRUVOST et BORDET. — Septicémie méningococcique à type de fièvre intermittente. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 1^{er} avril 1920.
- SYNMERS. — Un cas foudroyant de fièvre cérébro-spinale sans méningite. *British medical Journal*, décembre 1917. P. 789.
- M. C. STONE et W. D. BROWN. — Un cas d'endocardite méningococcique. *Journal of the American med association* (Chicago), 3 mai 1919.
- TERRIEN. — Irido-choroïdite suppurative et méningococcémie. *Archives d'ophtalmologie*, juillet-août 1918. P. 231.
- TISSIER et ROCHEBOIS. — *Gazette des Hôpitaux*. 1921.
- J. TAPIE. — Méningite cérébro-spinale à forme pyohémique (arthropathies, iridochoroïdite, parotidite suppurées. *Gazette des Hôpitaux*, 5 et 7 septembre 1922.
- VON LINGELSHAIM. — Epidémie de Méningite cérébro-spinale en Silésie Orientale. Iéna, 1907.
- WARFIELD et WALKER. — *Bull. Clin. Lab. Pensylv. Hôpital Philadelphie*, 1903.
- ZEISSLER et RIEDEL. — Deux cas de septicémie méningococcique sans méningite. *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, 1^{er} mars 1917.

